FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N 127

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Pierre, Félix, François, Joseph COUROUBLE

Né le 27 Septembre 1939 à Carnac (Morbihan)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LES ACCIDENTS ÉVOLUTIFS DANS L'HYPERPLASIE SURRENALE CONGÉNITALE PAR DÉFICIT EN 21-HYDROXYLASE

Président : Monsieur A. ROSSIER (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI^e^

1970

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1970 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Pierre, Félix, François, Joseph COUROUBLE

Né le 27 septembre 1939 à Carnac (Morbihan)

Externe des Hôpitaux de Paris

-:-

Présentée et soutenue publiquement le

-:-

LES ACCIDENTS EVOLUTIFS DANS L'HYPERPLASIE SURRENALE CONGENITALE PAR DEFICIT EN 21-HYDROXYLASE

-:-

Président : Monsieur A. ROSSIER (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS - 6ème
1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mon Oncle

Le Docteur Florimond COUROUBLE

In memoriam

Qui par sa vie exemplaire de médecin a suscité ma vocation

A mes Parents

A ma Femme

A mon Fils

A toute ma famille

et à mes amis

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523711_0038

A mon maître

Monsieur le Professeur Alfred ROSSIER

Professeur à la Faculté de Médecine
de Paris

Qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse

Qu'il soit remercié ici de son
enseignement et de la bien-
veillante sollicitude qu'il
m'a toujours manifestée

A Monsieur le Docteur Jean-Claude JOB

Médecin des hôpitaux de Paris

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et m'a guidé pas à pas au long de ce travail

Qu'il en soit ici vivement remercié

A mes maîtres d'Externat :

Monsieur le Professeur Jean PATEL

In memoriam

Monsieur le Professeur Etienne BERNARD

Monsieur le Professeur Paul CASTAIGNE

Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Monsieur le Docteur Jean WEILL

Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur Agrégé Philippe SERINGE

Monsieur le Professeur Alfred ROSSIER

Monsieur le Professeur Stephane THIEFFRY

Monsieur le Professeur Agrégé Daniel ALAGILLE

En témoignage de ma reconnaissance pour leur enseignement

LES ACCIDENTS EVOLUTIFS DANS L'HYPERPLASIE SURRENALE CONGENITALE PAR DEFICIT EN 21-HYDROXYLASE

-:-

CRECCHIO en 1866, rapporte l'histoire peu commune d'un certain Joseph MARZO : il s'agissait d'un sujet présentant une cryptorchidie et un hypospadias ; l'autopsie montrait deux éléments surprenants : des surrénales grosses comme des reins et un appareil génital féminin complet ...

Depuis, les connaissances ayant progressé, le lien entre ces deux constatations a été établi. Actuellement, malgré quelques points de physiopathologie encore mal éclaircis, l'hyperplasie congénitale des surrénales est une maladie bien connue ; son traitement, depuis les travaux de WILKINS en 1950, est également maintenant bien systématisé dans ses grandes lignes.

Une des particularités de cette maladie est de présenter au cours de son évolution des accidents aigus variables dans leur fréquence, leur gravité. Ces accidents, connus, peu étudiés dans les publications anciennes, davantage dans des écrits récents, surviennent essentiellement dans les formes avec déficit en 21 - hydroxylase.

A partir de onze observations de telles formes recueillies dans le service du Professeur ROSSIER et à la Consultation du Professeur Agrégé CANLORBE à l'hôpital Saint-Vincent de Paul à Paris nous étudierons certains points re-

latifs à ces accidents :

. leur survenue possible dans les deux formes de déficit en 21.hydroxylase : hyperplasie virilisante pure ou avec perte de sel

. la fréquence relative des accidents résultant d'une cause déclenchante même minime et des cas survenant sans raison évidente

. les particularités cliniques (formes frustes, signes révélateurs, formes convulsives) et biologiques (étude de la natrémie)

. l'importance du traitement d'urgence et aussi d'un traitement préventif.

Auparavant, nous allons rappeler très rapidement les connaissances actuelles sur l'hyperplasie virilisante des surrénales.

-:-

RAPPEL PHYSIO-PATHOLOGIQUE ET CLINIQUE

-:-

Très vite, on s'est rendu compte que le défaut de synthèse du cortisol résultait d'un bloc enzymatique et nous rappellerons la classification la plus communément admise (42) .

1/ Déficit en 21-hydroxylase, de loin le plus fréquent, rendant compte de deux aspects cliniques : forme virilisante pure et forme virilisante avec syndrome de perte de sel.

2/ Déficit en 11 β hydroxylase responsable de virilisme, avec hypertension artérielle.

3/ Déficit en 3 β hydroxystéroïde deshydrogénase (BONGIOVANNI).

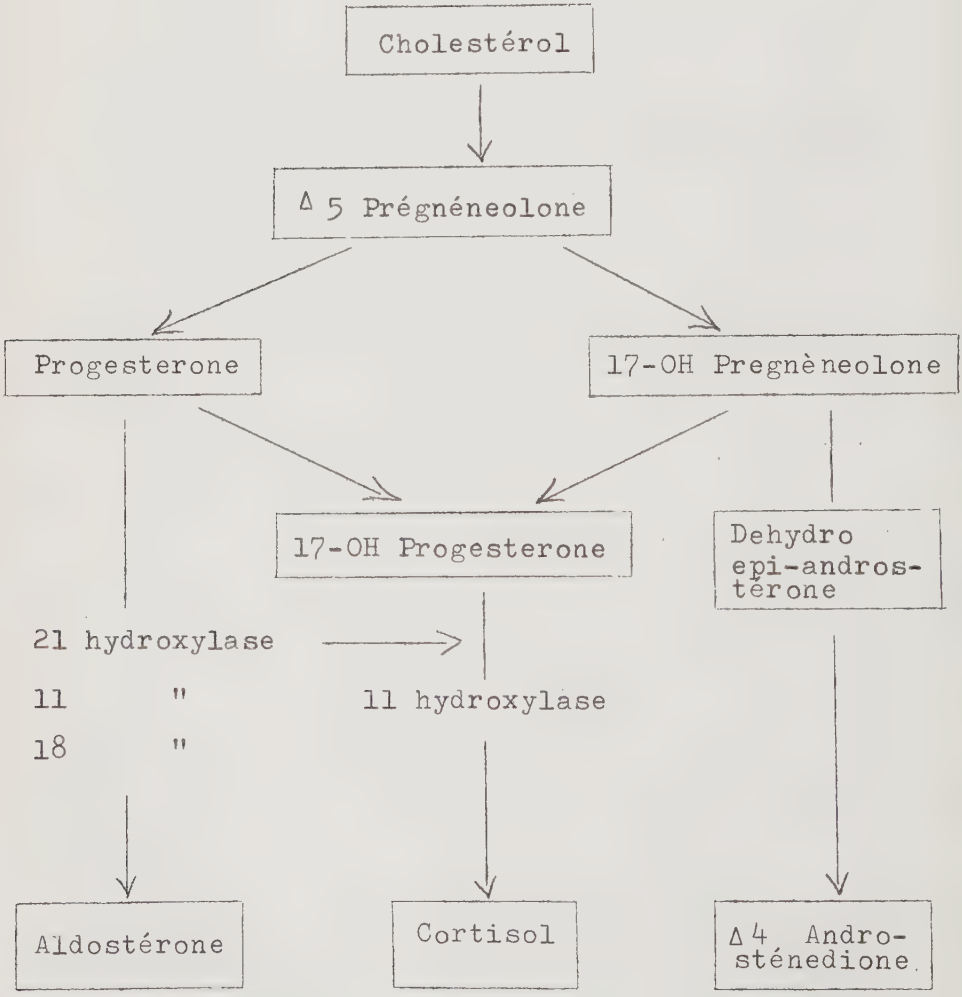
4/ Déficit en C_{20} C_{21} desmolase ou hypertrophie lipoïde de PRADER et peut être d'autres blocs non encore mis en évidence.

Notre étude des accidents évolutifs n'a porté que sur les formes dues à un déficit en 21.hydroxylase.

Que se passe-t-il lors d'un déficit congénital en 21.hydroxylase ?

Cet enzyme intervient, dans le métabolisme surrénalien, à la fois dans la synthèse du cortisol et dans celle de l'aldostérone. Le cortisol

provient de la 17 hydroxy progestérone après deux hydroxylations en 21 puis en 11 ; l'aldostérone, elle, provient de la progestérone après trois hydroxylations en 21. 11 et 18 sans que l'on connaisse bien les étapes intermédiaires.



Le déficit en 21-hydroxylase sur la voie de la synthèse du cortisol entraîne d'une part une production insuffisante de cortisol, d'autre part une accumulation excessive des précurseurs et une augmentation de la synthèse des androgènes expliquant le virilisme caractéristique (31). Par ailleurs, la production insuffisante de cortisol stimule la sécrétion d'ACTH qui provoque l'hyperplasie glandulaire ; si le déficit est partiel, la production de cortisol sera proche de la normale ; par contre si la déficience est plus complète la production de cortisol sera inférieure à la normale.

Mais le point le plus discuté reste la pathogénèse du syndrome de perte de sel et les tentatives pour en rendre compte sont nombreuses :

- CRIGLER en 1952 pensait à la possibilité de la sécrétion anormale d'une hormone de la perte de sel (16).

- BONGIOVANNI et EBERLEIN en 1958 ont pensé que des niveaux physiologiques de gluco-corticoïdes sont nécessaires pour permettre l'action de l'aldostérone sur la rétention de sodium (8).

- BLIZZARD en 1959 a estimé que la sécrétion d'aldostérone était élevée dans les formes à virilisme simple et qu'elle était normale ou abaissée dans les formes avec perte de sel : il a donc évoqué la sécrétion par la surrénale d'un facteur de perte de sodium, facteur compensé dans les formes simples (7).

- KOWARSKI en 1965 étudie les possibilités de production de l'aldostérone sous régime pauvre en sodium ; dans la forme virilisante pure, la restriction sodée entraîne une augmentation de la sécrétion d'aldostérone alors que

dans les formes avec perte de sel, cette restriction ne modifie pas la sécrétion il en conclut que le syndrome de perte de sel dépend de la sévérité du bloc en 21 hydroxylase,(26)(37).

- Certains auteurs (LANDAU, JACOBS) notant une hyperproduction de progestérone et de 17 hydroxy progestérone ont voulu dans ces derniers facteurs voir des antagonistes de l'aldostérone (23)(28).

Dans un travail récent, SERINGE et coll. n'ont pu démontrer l'action anti-aldostérone de la 17 hydroxy progestérone (44).

- Des travaux plus récents ont montré qu'en réalité dans les formes avec perte de sel la sécrétion d'aldostérone, normale ou subnormale en situation d'équilibre sodé, n'augmente pas suffisamment sous restriction sodée alors que dans les formes virilisantes pures cette même situation provoque une sécrétion accrue d'aldostérone (27).

D'où provient cette différence ? S'agit-il d'une modification d'inégale importance de la cinétique de ces réactions qui serait une exagération d'un processus normal ? (17). S'agit-il de deux 21 hydroxylases différentes ? (10).

- SERINGE en 1969 retrouve une aldostéronurie de base (c'est-à-dire en régime normo-sodé) normale ou un peu inférieure à la normale dans la forme avec perte de sel et constate également que le régime désodé n'entraîne aucune augmentation de l'aldostéronurie ; il fait alors un test à l'angiotensine qui provoque une augmentation franche de l'aldostéronurie (de 1,2 à 5,2 µg par 24 heures). Il évoque non pas un défaut de synthèse de l'aldostérone dans la surrénale mais plutôt une déficience dans le

mécanisme extra-surrénalien de l'aldostérono stimulation. Il en rapproche l'hypertrophie de l'appareil juxta-glomérulaire du rein, fréquemment constatée aux autopsies de ces malades (44).

De toutes façons, les relations entre l'importance du bloc et l'aspect clinique sont étroites : si la déficience en 21-hydroxylase est partielle, l'insuffisance de production du cortisol est compensée par l'augmentation de sécrétion de l'ACTH et la sécrétion de cortisol par jour est sensiblement normale.

Dans les blocs complets, la compensation est moins bonne et surtout la sécrétion d'aldostérone n'augmente pas ou peu en cas de restriction sodée.

Quel est l'effet du traitement ? La cortisone à doses de remplacement physiologique réduit la production d'ACTH et par là même l'hypersécrétion d'androgènes est supprimée. Par ailleurs, dans les formes virilisantes pures, le traitement corticoïde ramène l'aldostérone à un taux normal (26).

Dans les formes avec syndrome de perte de sel, outre ce traitement corticoïde un apport de desoxycorticostérone est indispensable (2)(49)(50).

-:-

La fréquence réelle de la maladie n'est pas connue avec certitude.

CHILDS estime que le taux dans le Maryland e est de un cas pour soixante sept mille naissances (12).

PRADER l'évalue à un pour dix huit mille cinq cents naissances en Suisse, mais pense que la fréquence réelle serait de 1 pour 5 000 dans le canton de Zurich (33).

WILKINS quant à lui pense à 1 pour 40 000 (47).

De toutes façons la forme virilisante pure est la plus fréquente ; en additionnant les cas de WILKINS (47) , PRADER (33), RAITI (35), ROYER (41) , on arrive à 165 formes virilisantes pures contre 127 formes avec syndrome de perte de sel.

Enfin, la maladie paraît plus fréquente chez la fille sans que l'on puisse en tirer de conclusions.

Par contre, le caractère familial a été souligné à maintes reprises : les sujets atteints naissent toujours de parents normaux ; on retrouve souvent plusieurs malades dans une même fratrie : CHILDS en 1956 rapporte 76 cas dans 56 familles (12) . Dans notre étude nous retrouvons deux soeurs atteintes ; dans un autre cas

un frère de notre malade est décédé jeune de septicémie sans qu'on signale d'autres troubles évocateurs de l'hyperplasie surrénale congénitale.

La transmission selon le mode récessif autosomique est maintenant bien démontrée : les parents, sains, sont hétérozygotes ; les malades sont homozygotes (27).

-:-

De nombreuses descriptions cliniques de cette maladie ont été faites et toutes se ressemblent, ce qui prouve que "le cadre clinique est fixe" (9).

La forme virilisante pure est donc la plus fréquente et c'est par elle que nous commencerons en distinguant cependant l'aspect clinique chez la fille et chez le garçon.

Avec le Professeur BRICAIRE nous pouvons distinguer trois grandes périodes caractéristiques chez la fille (9).

1) A la naissance, ce sont les malformations génitales qui attirent l'attention et PRADER a distingué cinq types (34).

- Type 1 : hypertrophie clitoridienne isolée
- Type 2 : clitoris volumineux ; étroit vestibule où deux orifices uréthral et vaginal sont distincts, grandes lèvres séparées.
- Type 3 : orifice périnéal unique donnant accès à un sinus uro-génital où débouchent vagin et urèthre, fusion partielle des grandes lèvres.
- Type 4 : vagin débouchant dans le canal uréthral qui a la signification d'un sinus uro-génital.
  Clitoris d'aspect péniforme hypospadias avec prépuce dorsal, ouverture méatique unique à la base.

- Type 5 : Masculinisation parfaite de garçon cryptorchide. Le vagin est relié à l'urèthre par un fin tractus.

2) de la naissance à l'âge pubertaire deux éléments dominent la clinique :
- d'une part la virilisation progressive aboutissant au tableau de pseudo-puberté hétérosexuelle avec morphologie androïde, pilosité, acné, mue de la voix ...

- d'autre part accélération anormale de la croissance staturale avec apparition prématurée des points d'ossification de telle sorte que l'âge osseux est supérieur à l'âge statural qui est lui-même supérieur à l'âge réel tandis que les âges dentaire et mental sont normaux.

3) L'absence de puberté est expliquée par la freination des gonado-stimulines sous l'effet des androgènes en excès.

Grâce au traitement cortisonique, l'avenir social, conjugal, obstétrical même (43) de ces malades a été transformé, à condition que le traitement soit institué précocement.

Chez le garçon, la clinique se résume à une fausse puberté précoce mais l'examen des organes génitaux externes apporte un élément essentiel : à côté d'une verge et d'une pilosité très développées sous l'effet des androgènes, les testicules sont au contraire petits car il s'agit d'androgènes surrénaliens ; par ailleurs, la vitesse de croissance staturale est accélérée. Comme chez la fille, on note l'absence de puberté vraie.

Sur quels éléments va-t-on évoquer le diagnostic ?

L'enquête familiale peut être utile si elle révèle l'existence d'autres cas dans la fratrie.

L'examen des organes génitaux est complété par une détermination de la chromatine sexuelle, du caryotype et par des explorations directes : génitographie, laparoscopie ...

Les dosages dans le sang et les urines du sodium et du potassium apportent peu de choses dans cette forme. Par contre, les dosages hormonaux sont très importants : dans le sang, on retrouve les précurseurs d'une part de l'aldostérone, c'est la progestérone, d'autre part et surtout du cortisol c'est la 17 hydroxy-progestérone ; dans les urines, on retrouve, outre un taux élevé d'androgènes (17-CS), les métabolites de la 17-hydroxy-progestérone : prégnanédiol et surtout prégnanétriol (44). Le dosage des 17-hydroxy-stéroïdes donne une indication sur l'importance du bloc enzymatique (18) (21).

Eventuellement, on peut mettre en évidence un déséquilibre sodé par l'épreuve à l'ACTH ou par l'épreuve de restriction saline. Mais ces épreuves sont dangereuses et ne peuvent être pratiquées qu'en milieu hospitalier.

Le syndrome de perte de sel décrit par FIBIGER en 1905, repris par DEBRE en 1925, a une allure clinique autrement bruyante (32).

Il s'agit d'un nouveau-né ou d'un nourrisson qui, après un intervalle variable (5 à 20 jours), présente des troubles digestifs (anorexie, vomissements, diarrhée) et dont la courbe de poids est descendante ou stationnaire. Parfois c'est un véritable état de deshydratation qui est le premier symptôme ; parfois c'est un

tableau de collapsus. Les erreurs sont fréquentes et on évoque une gastro-entérite, une méningite, une sténose du pylore (14).

Cliniquement, l'existence d'un pseudo-hermaphrodisme féminin avec hypospade oriente le diagnostic alors que chez le garçon les difficultés sont maxima. Ce sont alors les signes humoraux qui prennent toute leur importance : dans le sang, hyponatrémie franche et surtout hyperkaliémie considérablement augmentée avec parfois des troubles électrocardiographiques.

Les dosages hormonaux, qu'on n'attend pas pour entreprendre le traitement d'urgence, montrent les mêmes variations que précédemment; le test à l'ACTH est à proscrire chez de tels malades.

Enfin, beaucoup plus intéressantes sont les formes latentes : soit découverte d'examen systématique (30)(enquête familiale dans l'entourage d'un malade) ; soit révélation tardive (11)(41). Dans ces formes, outre l'appréciation des troubles biologiques statiques, on peut s'aider des épreuves dynamiques :
test à l'ACTH
test à la métopirone
et surtout épreuve à la Dexaméthasone, véritable test thérapeutique qui montre une diminution nette des troubles biologiques.

-:-

Pour terminer ce rapide survol, il nous reste à parler du traitement de ce syndrome. WILKINS (48) fut le premier en 1950 à utiliser la cortisone.

Le traitement d'entretien est d'abord un traitement substitutif ; celui-ci apporte le cortisol manquant, cet apport freine l'hypersécrétion d'ACTH et donc l'hyperandrogénie. Les doses en sont variables ; pour juger de l'efficacité du traitement on surveille les dosages hormonaux urinaires (17 cétostéroïdes, prégnanétriol) et aussi le rapport âge osseux sur âge statural : en effet tout surdosage entraîne un ralentissement, voire un arrêt, de la croissance. Le choix du gluco corticoïde importe ; la dexaméthazone entraîne, en particulier, un ralentissement plus marqué que les autres produits de la série, aux doses équivalentes (3)(4)(22). Les effets des corticoïdes sur la croissance sont bien connus (effet direct au niveau des métaphyses des os, suppression de la sécrétion de l'hormone de croissance, inhibition de l'effet de la STH sur le cartilage de croissance chez l'animal hypophysectomisé). Mais d'autres facteurs interviennent encore dans la détermination du retard statural : l'hypotrophie initiale, la répétition et la gravité des accidents infectieux, les difficultés du traitement minéralo corticoïde, facteurs intervenant de préférence lors des syndromes de perte de sel (38). L'idéal est,

dans la mesure du possible, de permettre une croissance normale, une certaine tolérance dans la stéroïdurie et la prégnanétriolurie pouvant être admise (3).

Le produit le plus souvent conseillé est l'hydrocortisone(38)(39). WILKINS conseille des doses fortes pouvant aller jusqu'à 50 mg par m2 de surface corporelle et par jour (39). RAPPAPORT pense que cette dose est trop forte et conseille plutôt 30 mg par m2 et par jour (38). Si on utilise les autres dérivés il faut donner des doses équivalentes en se rappelant qu'à 4 mg d'hydrocortisone correspondent 5 mg de cortisone, 1 mg de prednisone, 0,1 mg de Dexaméthasone.

Les recommandations suivantes peuvent être rappelées :

- préférer l'hydrocortisone car les corticoïdes de synthèse ont un effet inhibiteur plus marqué sur la croissance.

- rechercher à tout âge la dose d'hydrocortisone minimale nécessaire (environ 30 mg/m2/jour).

- Par ailleurs, il semble que la première année de vie soit importante dans le retard statural ; en conséquence, il faut n'augmenter les doses d'hydrocortisone que lors des accidents aigus et le plus brièvement possible.

- Enfin, il faut contrôler rapidement l'insuffisance minéralo corticoïde(38).

Deuxième volet de ce traitement d'entretien et que nous ne ferons que rappeler : l'éventuelle plastie des organes génitaux externes.

Ce traitement de fond est le traitement des

formes virilisantes simples et aussi des formes avec syndrome de perte de sel en dehors des épisodes aigus en sachant qu'à ce traitement il faut ajouter, dans ces dernières formes, du sel et des minéralo corticoïdes.

Le traitement du syndrome de perte de sel est un traitement d'urgence, associant :

- une perfusion intra-veineuse apportant environ 150 cc par kilogramme et par jour et contenant du chlorure de sodium à raison de 1 gramme par kilogramme.

- une injection intra-musculaire de DOCA à raison de 2 à 5 mg par jour.

- et de l'hydrocortisone jusqu'à 10 mg par kilogramme (25)(39).

La phase aiguë passée, le traitement d'entretien est entrepris. Lors des accidents aigus émaillant l'évolution de cette maladie un même traitement d'urgence est repris, nous y reviendrons.

Quelle est l'évolution de cette maladie ? Pour beaucoup, la découverte de WILKINS permettant le traitement cortisonique, résolvait quasiment tous les problèmes : la croissance, le développement statural, bref l'avenir de ces malades devenait tout à fait normal ; on leur reconnaissait cependant une certaine fragilité aux agressions extérieures.

Récemment plusieurs auteurs ont étudié ces accidents évolutifs. Ainsi en 1960, ROSENTHAL et coll.(41) à partir de 31 cas, ont envisagé les différents types de "stress" (infectieux, chirurgicaux) auxquels ces malades avaient été soumis : ils ont ainsi noté 19 réactions sévères et 2 décès.

CLEVELAND et coll.(13) en 1962 étudiant 92 cas d'hyperplasie surrénale congénitale signalent 8 cas de décès dont 6 syndromes de perte de sel, 1 forme virilisante pure et 1 forme hypertensive (cas n°7) dont nous ferons abstraction (blocage en 11 β hydroxylase).

RAITI et NEWNS (38) en 1964 partant de 58 cas d'hyperplasie surrénale (57 par déficit en 21 hydroxylase) notent 9 décès (dont 2 avant traitement).

ROYER et RAPPAPORT (43) en 1965 ont observé 6 décès sur 42 cas.

Enfin COLLIPP et coll.(17) en 1966 rapportent 25 décès sur 74 cas (dont 38 avec syndrome de perte de sel).

De ces différents articles récents, on voit que les accidents sévères, les décès ne sont pas exceptionnels.

Nous avons étudié 11 cas d'hyperplasie surrénale congénitale par déficit en 21 hydroxylase recueillis dans le service du Professeur ROSSIER, et à la consultation du Professeur CANLORBE à l'hôpital St-Vincent de Paul à Paris. En voici tout d'abord un résumé des observations suivi d'un tableau récapitulatif.

-:-

OBSERVATIONS

-:-

OBSERVATION n°1 : Enfant J... Michèle née le 9.11.61.

L'association au 9e jour de la vie d'un syndrome de deshydratation (avec vomissements, courbe de poids stationnaire) et d'une ambiguité sexuelle (hypospade vulviforme ayant fait appeler l'enfant Didier à la naissance) fait évoquer le diagnostic d'hyperplasie surrénale. Les dosages biologiques urinaires confirment le diagnostic :

17 cétostéroïdes à 1,4 mg/jour
17 hydroxystéroïdes à 0,3 mg/jour
Prégnanétriol 0,5 mg/jour

tandis que l'inogramme sanguin révèle un sodium à 135 mEq/l et un potassium à 7,8 mEq/l.

Le traitement d'urgence amène une amélioration rapide et le 5 décembre 1961, le traitement d'entretien est mis en route associant :

Hydrocortisone 10 mg/jour
Acétate de desoxy corticostérone 3 mg/jour
sel : 2 g.

Quelques jours plus tard, l'enfant fait une pneumopathie virale ; il suffit d'augmenter pendant quelques jours la dose d'hydrocortisone pour éviter tout incident, de même à l'occasion d'une varicelle (14 fév.62) et d'un épi-

sode infectieux aigu (10 mars 62).

On essaie par ailleurs de réduire au minimum la dose d'hydrocortisone : à 5 mg on obtient une perte de poids immédiate, à 7,5 mg la freination est satisfaisante mais l'état clinique reste mauvais et en définitive c'est 10 mg qu'on doit lui donner (22 juin 62).

En septembre 63, la freination étant insuffisante, Michèle est mise à la Dexaméthasone 0,5mg (soit 50mg/m^2 d'hydrocortisone) associé à 3 g de sel. La croissance étant alors insuffisante, on diminue de moitié la dose de Dexaméthasone ce qui provoque presqu'immédiatement une discrète perte de poids, des vomissements; on est donc obligé de revenir à la dose initiale ; mais, en définitive (18 juillet 64), on préfère reprendre l'hydrocortisone à 10 mg (soit 25 mg/m2) qui freine moins la croissance. Entre temps, on avait essayé d'arrêter l'apport sodé mais le sodium sanguin était tombé à 117 mEq/l nécessitant sa reprise.

- Michèle est suivie régulièrement à la consultation mais il semble bien que les indications thérapeutiques ne soient pas strictement appliquées.

Le 5 novembre 1965, l'enfant est hospitalisée pour un état de mal épileptique déclenché par une infection virale. Le sodium sanguin est à 124 mEq/l, la tension artérielle à 6. Les dosages urinaires sont les suivants :
17 cétostéroïdes 8 mg/jour
Prégnanétriol 8 mg/jour

Le traitement d'urgence associe outre les sédatifs et les barbituriques, une perfusion contenant 2 g de chlorure de sodium et 60 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone. L'amélioration est très rapide ; la dose d'hydrocortisone est

réduite progressivement et à sa sortie on lui donne 15 mg.

- En février 1966, on effectue la plastie des organes génitaux externes sous couvert de 100 mg/jour d'hydrocortisone pendant 48 heures.

- En juillet 1966, sous 15 mg d'hydrocortisone, à l'occasion d'une infection virale aiguë caractérisée par de la diarrhée, des vomissements, une hyperpyrexie à 40, l'enfant est hospitalisée dans un tableau de deshydratation. L'affection est rapidement jugulée par un traitement antibiotique et symptomatique ; par ailleurs, on donne de l'hydrocortisone : 50 mg dès l'arrivée et 50 autres mg répartis dans la journée.

- En avril 68, enfin, Michèle est réhospitalisée pour une crise convulsive généralisée consécutive à une parotidite ourlienne. La tension artérielle est à 8.5, le sodium sanguin à 124 mEq/l ; les éliminations urinaires sont les suivantes :
17 cétostéroïdes à 3,4 mg/jour
Prégnanétriol à 3 mg/jour

Le traitement d'urgence apporte 50 mg d'hydrocortisone et l'amélioration est immédiate.

- A sa sortie, le 24 mai 1968, l'enfant est placée dans une maison pour enfant. De cette façon on est sûr que le traitement est bien suivi, traitement associant :

Hydrocortisone 15 mg
Dexaméthasone 0,5 mg un jour sur deux

9 α fluorohydrocortisone 100 µg
sel 6 g

Depuis malgré une freination insuffisante,

l'enfant n'a plus présenté d'accidents.

Donc hyperplasie surrénale congénitale avec syndrome de perte de sel dont l'évolution, malgré un traitement cortisonique continu, a été émaillé de plusieurs accidents évolutifs ; cependant, il faut certainement accorder une part au traitement irrégulièrement suivi.

-:-

OBSERVATION n°2 : Enf. D... Betty née le 23.11.1950

Betty est hospistalisée à l'âge de 15 ans pour retard de puberté.

Dans les antécédents, on ne retrouve aucun accident ; tout au plus avait-on signalé en septembre 1959 une petite hypertrophie clitoridienne.

Le diagnostic d'hyperplasie surrénale congénitale est évoqué sur la clinique (morphologie, aspect des organes génitaux externes), confirmé par les examens complémentaires (génitographie, chromatine sexuelle, caryotype) et en particulier les dosages hormonaux : élimination urinaire par 24 heures :

17 cétostéroïdes : 25 mg
Prégnanétriol : 13 mg
17 hydroxystéroïdes : 3 mg

Les mêmes dosages répétés après un test à la dexaméthasone (1,5 mg par jour pendant 8 jours) donnent les chiffres suivants :

17 cétostéroïdes = 0,8 mg
Prégnanétriol = 0,4 mg

Elle est alors mise au traitement freinateur par la Dexaméthasone.

. Le 10 avril 1966, commence une hépatite virale (deux membres de la fratrie ont été atteints dans les mois précédents). La Dexaméthasone est remplacée par le cortancyl 20 mg.

Fin avril, alors que tout semblait s'arranger, l'enfant vomit, se plaint d'une douleur aiguë de la fosse iliaque droite, par ailleurs elle est abattue et présente une hyperpyrexie (40°9). On évoque le diagnostic de péritonite appendiculaire ; l'enfant est alors confiée à un chirurgien qui à l'intervention trouve un appendice normal. Mais le chirurgien et l'anesthésiste n'ont pas la notion du traitement cortisonique et de la maladie de Betty ; le traitement se trouve ainsi interrompu.

Le lendemain, son médecin habituel se trouve devant une température très élevée, un collapsus cardio-vasculaire profond ; le traitement d'urgence prescrit (Levophed, hemisuccinate d'hydrocortisone) entraîne une amélioration malheureusement passagère et l'enfant décède le 2 mai 1966 de collapsus.

-:-

OBSERVATION n°3 : D... Sylvie, née le 30.4.1956 (soeur de la précédente)

Il s'agit d'une forme virilisante pure. Dès la naissance, on note une anomalie des organes génitaux externes.

A 9 ans (le 30.8.65) elle est hospitalisée pour puberté précoce.

L'examen montre une morphologie andromorphe, des anomalies des organes génitaux externes. L'âge statural est en avance + 6 p.cent et l'âge osseux est de 11 ans 3/4.

Le diagnostic est confirmé par les dosages hormonaux : élimination urinaire par jour
17 cétostéroïdes = 8,5 mg
Prégnanétriol = 7,5 mg
élimination freinée par la dexaméthasone (2 mg par jour pendant 8 jours) :
17 cétostéroïdes = 0,2 mg
Prégnanétriol = 0,1 mg

Elle est donc mise au traitement par 0,5 mg/jour de Dexaméthasone.

. En mai 66, à l'occasion d'une angine, Sylvie a un syndrome de deshydratation nécessitant son hospitalisation ; l'inogramme sanguin est normal.

On remplace la dexaméthasone par Cortancyl 10 mg.

. En juillet 1967 : elle est de nouveau hospitalisée d'urgence pour un épisode brutal avec fièvre élevée, douleurs abdominales, diarrhée, vomissements ; l'origine semble en être une pneumonie. L'ionogramme et la glycémie sont normales.

Sous perfusion d'antibiotiques et d'hydrocortisone, l'amélioration est rapide.

. En février 68 hospitalisation pour des vomissements incessants, accompagnant une angine fébrile. L'hydrocortisone, la perfusion donnent une rémission rapide.

. En mars 1969, enfin, l'enfant est hospitalisée pour rougeole ; par prudence on lui donne de l'hydrocortisone à la dose de 50 mg et aucun incident n'est enregistré. Son traitement à la sortie est Cortancyl 7,5 mg.

(A signaler premières règles le 23 septembre 1968).

-:-

OBSERVATION n°4 : L... Marie Claude
née le 17.1.64

- Marie Claude est hospitalisée à l'âge de 11 jours pour des vomissements, une chute de poids. Le diagnostic d'hyperplasie surrénale congénitale est évoqué devant l'association à ce syndrome de perte de sel (hyponatrémie, hyperkaliémie) d'une ambiguité sexuelle (elle avait d'ailleurs été déclarée comme garçon). Le traitement mis en route est le suivant : chlorure de sodium 2 g, acétate de Desoxy-corticostérone 2 mg et cortisone 25 mg.

- Très vite on se rend compte que la dose de gluco corticoïdes est trop forte :
croissance ralentie (de -8 à -12 p.cent en 6 mois)
hypertension artérielle (12.13)
signes d'hypercorticisme manifeste.

On essaie par paliers de baisser la dose de cortisone et chaque fois (3) on obtient des accidents de deshydratation. L'enfant est alors adressée au Professeur ROSSIER avec la dose de 20 mg de cortisone.

- A Paris, on arrête tout traitement afin de pouvoir effectuer des dosages biologiques; immédiatement, on déclenche une déshydratation nécessitant la reprise de l'hydrocortisone (15 mg) ensuite on essaie de diminuer cette dose mais chaque fois la courbe pondérale devient stationnaire et on n'insiste pas ; d'autant que pendant cette période deux rhino-pha-

ryngites ont fait donner préventivement 25 mg d'hydrocortisone ce qui permet d'éviter tout accident.

Par contre, nous aurons moins de chance le 10.3.65 (1 an 2 mois) date à laquelle une diarrhée infectieuse à staphylocoque provoque un collapsus, une deshydratation (chute de poids de 400 g, natrémie à 128 mEq/l). Aux 20 mg d'hydrocortisone buccale, on ajoute 25 mg contenue dans une perfusion salée.

En définitive, elle quitte St-Vincent de Paul (le 5.4.65) avec 15 mg d'hydrocortisone (10 mg semblant insuffisants pour prévenir la moindre infection).

- Elle passe ensuite 1 an en pouponnière relativement bien équilibrée ; elle fait malgré tout une deshydratation sévère sans cause bien évidente (le 30.10.65) et une deshydratation légère (le 14.1.66).

- Elle est de nouveau hospitalisée (du 15.3. 66 au 6.7.66) à Paris. On essaie tout d'abord d'arrêter le traitement afin de refaire les dosages biologiques ; immédiatement on obtient une deshydratation sévère (perte de poids, hyponatrémie) imposant une perfusion salée contenant en particulier 50 mg d'hydrocortisone.

Pendant son séjour, l'enfant présentera encore 6 épisodes de deshydratation avec perte de poids, trois fois à l'occasion de tentative de réduction de la dose d'hydrocortisone, trois fois provoqués par des rhino-pharyngites banales. Chaque fois une augmentation de la dose d'hydrocortisone (de 50 à 70 mg) suffira à apporter une amélioration rapide.

On profite de ce séjour pour lui faire une

plastie des organes génitaux externes pour éviter tout incident on lui donne chaque jour 30mg d'hydrocortisone.

Marie Claude sort le 6.7.66 avec le traitement suivant :

Hydrocortisone 20 mg
sel 2 g
acétate de desoxy-corticostérone retard

Il semble en effet que : à 12,5 mg d'hydrocortisone on obtienne immédiatement une insuffisance surrénale aiguë ; à 15 mg on ait un équilibre instable ; à 20 mg on soit relativement à l'abri des accidents, au prix cependant d'un léger hypercorticisme.

- Elle retourne alors dans sa pouponnière, elle fait tout d'abord deux deshydratations sans cause évidente puis à l'occasion d'une bonne période on ramène très progressivement l'hydrocortisone à 10 mg (le 26.3.67). Enfin en deux ans, elle fait six deshydratations sur lesquelles nous avons peu de détails ; la plupart sont sans cause évidente, on retrouve une rhino-pharyngite et une angine.

- Elle est de nouveau hospitalisée à Paris (21.2.69).

Le 1.3.69, elle fait un accident d'insuffisance surrénale aiguë car devant avoir une urographie intra-veineuse elle est restée à jeun ; un apport de 100mg d'hydrocortisone intramusculaire donne une rémission immédiate.

A cette période, la plastie des organes génitaux externes se fait sans incidents, sous 200 mg d'hydrocortisone.

Elle sort le 8.5.69 avec le traitement suivant :

Hydrocortisone 15 mg
Dexaméthasone 0,5 mg un jour sur deux
9α fluorohydrocortisone 100 µg
sel 3 g.

En résumé, il s'agit d'une hyperplasie congénitale des surrénales avec syndrome de perte de sel difficile à équilibrer et ayant fait de nombreuses deshydratations.

-:-

OBSERVATION n°5 : C... Nicole
née le 9.12.1961

- Le diagnostic d'hyperplasie surrénale congénitale est porté à l'âge de 13 jours ; au syndrome de perte de sel (vomissements, diarrhée, hyponatrémie à 113 mEq/l, hyperkaliémie à 6 mEq/l ...) s'ajoute une malformation des organes génitaux externes à type d'hypospade vulviforme. Elle est mise au traitement suivant :
Sel 2 g
Desoxy-corticostérone 2 mg
Cortisone 12,5 mg

- En juin 62 (7 mois), on essaie d'arrêter la desoxy-corticostérone, on obtient immédiatement une chute de poids ce qui oblige à poursuivre le même traitement.

- En juillet 63, à l'occasion d'une infection (?), Nicole fait une deshydratation avec vomissements, collapsus ; immédiatement une perfusion salée contenant de l'hemisuccinate d'hydrocortisone (dose non précisée) est mise en route. Malgré celà 48 heures après, elle fait un état de mal convulsif. La rémission est finalement obtenue mais l'enfant garde des séquelles psychiques importantes.

La dose d'hydrocortisone est alors de 20 mg quotidiens.

- Fin mars 65, à l'occasion d'une infection urinaire s'installe une deshydratation sévère (vomissements, chute de poids 400 g, collapsus). La perfusion salée avec de l'hemisuccinate d'hydrocortisone fait rapidement régresser les signes.

- En mars 68, alors qu'elle est sous 25 mg d'hydrocortisone, à l'occasion d'une rougeole typique, elle fait une décompensation brutale et meurt. (On n'a aucun renseignement sur le traitement d'urgence entrepris).

On peut signaler que lors de l'hospitalisation dans le service du Professeur ROSSIER à St-Vincent de Paul en octobre 1967, les dosages ioniques sanguins et urinaires, l'épreuve de restriction sodée avaient permis de conclure à la persistance de l'insuffisance minéralocorticoïde. Pendant cette même hospitalisation la plastie des organes génitaux externes a eu lieu sans incidents sous 50 mg d'hydrocortisone.

-:-

OBSERVATION n°6 : P... Elisabeth
née le 16.11.1964

Elisabeth est hospitalisée dès le jour de sa naissance devant l'existence d'une malformation des organes génitaux externes à type d'hypospade vulviforme. Les 17 cétostéroïdes sont à 3,5 mg/24 h ; la pregnanétriolurie à 0,2 mg/jour. Une génitographie est pratiquée le 23.11.1964 ; elle montre l'existence d'une cavité vaginale;mais elle est suivie de vomissements, chute de poids ; la natrémie est à 124 mEq/l ; on installe une perfusion salée. Mais l'état reste stationnaire, s'aggrave plutôt même et le 29.11.64 (à 13 jours) on institue un traitement de :
Hydrocortisone 20 mg
Desoxy corticostérone 1 mg.

A l'arrêt de la perfusion, on essaie de baisser un peu la dose de glucocorticoïdes. 48 h après, la deshydratation réapparaît. On revient à la dose initiale et tout rentre rapidement dans l'ordre. Quelques jours plus tard (15.12.64), à l'occasion d'une pneumopathie, Elisabeth refait un état de deshydratation (vomissements, perte de poids), ce qui oblige à passer à 30 mg d'hydrocortisone.

Ensuite, l'enfant paraît bien équilibrée ; la freination est satisfaisante, la croissance normale ; on diminue progressivement les doses pour ne plus donner que 10 mg d'hydrocortisone le 28.11.66, tout en maintenant une petite dose de sel et de desoxy cortisotérone.

Tout semble aller très bien, quand à l'occasion d'une diarrhée à 126 B 6, elle décompense brusquement (le 4.4.68). En effet l'enfant est hospitalisée dans le service du Professeur THIEFFRY à St-Vincent de Paul pour fièvre, soif vive, diarrhée accompagnées d'une crise convulsive généralisée ; la tension artérielle est à 12, le sodium sanguin à 126.

Le traitement mis en route associe :

. Perfusion (2 l de glucosé)
  contenant 3 g de sel
  50 mg d'hemisuccinate d'hydrocortisone

. et sédatifs, barbituriques.

L'état est stationnaire pendant 48 heures mais le 8.4.68 l'enfant décède malgré un apport intra-veineux de 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone.

-:-

OBSERVATION n°7 : D... Marcelle
née le 19.10.1960

Le diagnostic d'hyperplasie surrénale congénitale est évoqué le 30.10.60 (à 11 jours) devant l'association de :
deshydratation, vomissements
intolérance alimentaire
collapsus (TA = 6)
et de malformation des organes génitaux externes à type de pseudo-hermaphrodisme féminin.

La kaliémie est à 9 mEq/l alors que dans les urines les 17 cétostéroïdes sont à 3,5 mg/jour, le prégnanétriol à 0,5 mg.

Après de nombreux tâtonnements dans les doses, le traitement entrepris est le suivant :

Hydrocortisone	20 mg
Desoxycorticostérone	1 mg
Sel = 3 g	

On tente de baisser la dose d'hydrocortisone progressivement jusqu'à 10 mg (le 7.3.61). Mais le 25.5.61, à l'occasion d'une otite l'enfant fait une deshydratation ; la natrémie est à 143 mEq/l, la tension artérielle à 10. On augmente simplement la dose d'hydrocortisone à 20 mg et tout rentre dans l'ordre.

Dans les mois suivants, lors de quelques rhino pharyngites banales, on se contente de donner 20 mg d'hydrocortisone.

Le 13.4.62, sous 15 mg d'hydrocortisone, une rhino pharyngite (poussée dentaire) provoque une perte de poids avec vomissements. 40 mg d'hydrocortisone corrigent rapidement cette poussée.

En septembre 1962, à l'occasion d'une coqueluche, on note une perte de poids sans deshydratation ; le sodium sanguin est à 132 mEq/l ; la tension artérielle à 8,5.

On essaie d'augmenter très légèrement la dose d'hydrocortisone (20 mg) c'est insuffisant et ce n'est qu'à partir de 40 mg qu'on obtient une amélioration franche.

En décembre 62, Marcelle fait une angine d'elle même la mère donne 80 mg d'hydrocortisone et il n'y a aucun incident.

Puis, longue période de calme absolu. Cependant à partir de mai 65 se posent de difficiles problèmes de réglage des doses thérapeutiques: la freination est insuffisante et pourtant la croissance est bloquée, et l'hypercorticisme certain. On remplace donc l'hydrocortisone par la dexaméthasone (0,375 mg).

Le 6 novembre 1966, une varicelle provoque une insuffisance surrénale aiguë sévère :
douleurs abdominales, anorexie
perte de poids de 2 kgs
deshydratation modérée
natrémie 110 mEq/l.

Le premier jour Marcelle reçoit 80 mg d'hydrocortisone ; l'état restant stationnaire on lui donne 120 mg d'hydrocortisone qui en 48 h amènent une régression parfaite des troubles.

On peut signaler en novembre 67, une adénoï-

dectomie faite en toute sécurité sous 50 mg d'hydrocortisone.

La marge entre la freination active et la freination excessive par la dexaméthasone étant trop étroite, le 2.5.68, on donne à Marcelle le traitement suivant :

Hydrocortisone 20 mg
Dexaméthasone 0,5 mg un jour sur deux
Desoxy corticostérone retard
Sel

En octobre 1968, à l'occasion d'un ictère, l'enfant présente des douleurs abdominales, la natrémie est à 130 mEq/l. Aux 20 mg d'hydrocortisone, on ajoute 30 mg de Cortancyl. Puis on reprend le traitement précédent.

Depuis elle est suivie régulièrement à la consultation.

-:-

OBSERVATION n°8 : L ... Sylvie
née le 8.5.62

Sylvie est hospitalisée le 2.2.1965 à l'âge de 2 ans 9 mois pour ambiguité sexuelle, pseudo hermaphrodisme féminin. Sa taille est de 94 cm (+ 2 %) et surtout l'âge osseux est de 5 ans ½. Les dosages urinaires pour les 24 heures donnent les chiffres suivants :

17 cétostéroïdes = 12 mg
Prégnanétriol = 22 mg

Le diagnostic d'hyperplasie surrénale congénitale, virilisante pure, est donc confirmé et le traitement entrepris :

Dexaméthasone = 0,25 mg.

Dans les mois suivants, on passe à 0,5 mg de Dexaméthasone car la freination est insuffisante.

En février 1967, Sylvie est hospitalisée pour une deshydratation sévère provoquée par une pneumopathie aiguë. En fait le début remontait à 4 jours avant l'hospitalisation avec une pyrexie à 39
des troubles digestifs, vomissements
intolérance alimentaire absolue.

La deshydratation était franche, le collapsus net. La natrémie était à 125 mEq/l.

Une perfusion liquidienne de 1,500 l contenant 6 g de chlorure de sodium et 120 mg par

jour d'hydrocortisone, donne une amélioration rapide.

En septembre 1968, elle refait un petit épisode de vomissements sur lequel on a peu de renseignements.

Actuellement reçoit 7,5 mg de cortancyl.

-:-

OBSERVATION n°9 : B ... Liliane
née le 23.1.61

Le diagnostic d'hyperplasie surrénale congénitale est porté à l'âge de 19 jours devant l'habituelle association de vomissements à une malformation des organes génitaux externes. Le traitement mis en route est le suivant :

Hydrocortisone
Desoxycorticostérone
Sel (doses non précisées)

A cinq reprises sont notés des accidents de deshydratation, trois fois sans raison, une fois consécutivement à une rougeole, enfin la cinquième fois à l'occasion d'une gastro entérite fébrile.

En février 1965, le traitement est de 20 mg d'hydrocortisone qui sont arrêtés en août 1966 à l'insu du médecin traitant.

En janvier 1967, sans raison autre que cet arrêt de traitement, s'installe une deshydratation avec vomissements, natrémie à 137, et dans les urines

17 cétostéroïdes = 7,9 mg
Prégnanétriol = 18

On reprend donc l'hydrocortisone à 20 mg.

Liliane est hospitalisée dans le service du Professeur ROSSIER à St-Vincent de Paul le 31.5.67. On arrête tout traitement en vue d'un bilan mais dès le lendemain apparaît une deshydratation sévère : vomissements, collapsus, sodium sanguin 120 mEq nécessitant :

une perfusion salée
un apport de 100 mg d'hydrocortisone
pendant 48 heures.

L'amélioration est rapide et huit jours plus tard, on lui fait une plastie des organes génitaux externes sous 40 mg d'hydrocortisone.

Elle sort avec le traitement suivant :

Hydrocortisone 30 mg
Sel : 5 g.
Desoxycorticostérone retard.

(Pas de tableau résumé car il nous manque beaucoup de détails).

-:-

OBSERVATION n°10 : N ... Dominique
née le 31.7.1956

Le diagnostic d'hyperplasie surrénale congénitale est porté au 8e jour devant l'association d'une ambiguité sexuelle et d'une deshydratation. Le diagnostic est confirmé biologiquement ; le traitement classique est mis en route :

Hydrocortisone
Desoxycorticostérone retard
sel (doses non précisées).

En 1960, Dominique fait une coqueluche, une ou deux rhino-pharyngites ; il suffit d'augmenter les doses d'hydrocortisone pour éviter tout incident.

En mai 1966, Dominique est hospitalisée à St-Vincent de Paul pour bilan car malgré l'association d'hydrocortisone 20 mg et de dexaméthasone 1 mg la freination est insuffisante.

Afin de faire les dosages biologiques, on arrête tout traitement : 48 heures après apparaissent des vomissements, un tableau de deshydratation. Un apport massif d'hydrocortisone (100 mg puis à doses dégressives) de sel et desoxy corticostérone entraîne une amélioration rapide (Le sodium est à 120 mEq/l).

Le traitement à sa sortie (30.6.66) est le suivant : Hydrocortisone 20 mg
Sel 2 g.

OBSERVATION n°11 : V... Lydie
née le 17.2.61

Lydie est hospitalisée à l'âge de 2 ans 9 mois pour une hypertrophie clitoridienne. L'examen physique montrant un virilisme, la génitographie prouvant l'existence d'une cavité vaginale, les éliminations urinaires étant de 3 mg pour les 17 cétostéroïdes et de 2,4 mg pour le pregnanétriol, on conclut à une hyperplasie surrénale congénitale à forme virilisante pure et on lui donne 0,5 mg de Dexaméthasone. Sa taille est normale pour l'âge ; par contre l'âge osseux est très en avance à 5 ans.

L'enfant est suivi très régulièrement à la consultation. En juillet 66, elle fait les oreillons, 40 mg d'hydrocortisone évite tout incident.

En janvier 67, à l'occasion d'une pyrexie à 39°, l'enfant perd du poids, vomit à un tableau de deshydration ; le sodium est à 127 mEq/l. Une perfusion salée et 80 mg d'hydrocortisone donnent une rémission rapide.

Depuis lors va bien.

-:-

Quelques remarques pour la compréhension des tableaux-résumés.

1) Pour chaque observation, nous avons indiqué d'une part les éléments correspondants aux divers accidents, et d'autre part des repères correspondants à tous les six mois d'âge (tout au moins dans la mesure où nous possédions ces éléments).

2) Dans la colonne "traitement d'entretien" nous indiquons toujours le traitement précédant la date indiquée.

3) Pour lœ traitements nous avons utilisé les abréviations suivantes :

gluco-corticoïdes	C	= cortisone
	Cyl	= cortancyl
	H	= hydrocortisone
	De	= dexaméthasone
minéralo-corticoïdes	Do	= Desoxycorticostérone
	Do.R	= Desocycorticostérone retard
	9α F	= 9α fluorohydrocortisone

4) Les chiffres de taille nous ont été fournis par les fiches morphologiques et abaques de "LELONG, JOSEPH, CANLORBE, SCHOLLER et BORNICHE".

5) Nous n'avons pu faire de tableau récapitulatif pour le cas n°9 par manque de détails.

6) Les chiffres d'âge et d'âge osseux sont donnés en années et en mois.

7) Déshydration est indiqué par Déshyd.
Collapsus " " par Coll.

TABLEAUX - RESUMES

POUR LES 11 OBSERVATIONS

-:-

OBSERVATION n° 1 - J... Michèle - Née le 9.11.61 PN = 2750 g - TN = 48 cm

Age	T	%T	P	SC	AO	TA	Traitement d'entretien	Déclenchement	Type d'incident	Traitement d'urgence	17 CS	P.T.	Na
10 j.	48		2450	0,17		9,5		Perte de sel	Déshyd.	Perfusion salée	1,4	0,5	135
7 m.	60,5	- 9	5760	0,3			H=10mg Do=1mg Sel=3 g						
1 an	67	- 9	7700	0,35			" Sel=3 g				0,8	0,5	
1,6	69	-14	8700	0,4			" "				0,5	0,4	
2	73	-15	8900	0,4	1,6		De=0,5 "				0,8	0,4	
2,4	73	-18	8450				De=0,25 "	Baisse traitt	Vomist				124
2,6	73,5	-20	8500	0,4			De=0,50 "						117,5
3	77	-17	9400	0,4	2,6		H = 10 "						133
3,6	82	-16	11650	0,45	3		" "						
4	89	-14	12820	0,55		6	" "	Infect. virale	Mal convulsif	Perf. + H = 60 mg	8	8	124
4,6	90,5	-13	15500	0,6			H = 15 ⟷				5	2,2	
4,8	92,5	-12	15200			10,5	" sel	Infect. aiguë	Déshyd.	H = 100 mg			
5	93	-12	16500	0,65	5		" "				5	5	
5,6							" "				8,6	11	
6	100	-11	18500	0,7	6,1		H = 10 "				15	21	
6,5	102	-12	17800	0,7		8,5	H = 25 "	Oreil.	Convuls.	H = 50 mg	3,4	3	124
7	103	-13			7,3	9	H = 15 De=0,50/2 j. 9αF=50 µ sel						
7,7	106,5	-12	18500	0,7	7,6	9,5	" " " "				4,5	6,5	140
7,11	108	-13	18500	0,75		9	" " " "				5,5	7	137

OBSERVATION N° 2 - D... Betty Née le 23.11.1950

Age	T	% T	P	SC	AO	TA	Traitement d'entretien	Déclen-chement	Type d'in-cident	Traitement d'urgence	17CS	P.T.	Na
14,10	147	- 6	36,6	1,25	16		De = 0,5				25	13	
14,11							"				0,5	T	
15,4							De = 0,5	Hépatite virale	I.S.A.	De = 0,5 + C = 20			
15,5						impr.			Collapsus Décès	Perfusion + H			

OBSERVATION N° 3 - D... Sylvie Née le 30.4.1956

Age	T	% T	P	SC	AO	TA	Traitement d'entretien	Déclen-chement	Type d'in-cident	Traitement d'urgence	17CS	P.T.	Na
9,2	139,5	+ 8	31,4	1,1	11,9		De = 0,5				8,5	7,5	
9,8							"				0,6	0,1	
10							"	Angine	Déshyd.	C = 10 mg			
10,6	143,5	+ 6			13,3		C = 10 mg				3	1,8	
11,3							"	Pneumo-nie	Déshyd.	Perfusion + H			
11,9							C = 7,5	Angine	I.S.A.	Perf. + H			
12	146	0	37,7	1,25	14,6	13	C = 5				1,8	1,2	
12,11							C = 7,5	Rougeole	0	H = 50 mg			

OBSERVATION n° 4 L... Marie-Claude Née le 17.1.1964

Age	T	%T	P	SC	AO	TA	Traitement d'entretien	Déclenchement	Type d'incident	Traitement d'urgence	17CS	P.T.	Na
-	47		2,750	0,2							5	0	
0,8	60,5	-12,5	7,530	0,3		10	C=25 Doca = 2 Sel = 2 g	Baisse trait.	Déshyd.(3)	Reprise	0,8		
1 an	62	-14	7,450	0,3	6 mois		C=20 Doca = 1 Sel = 2 g	Arrêt trait.	Déshyd.	Reprise	0,5	3,4	141
1,2						7	H=20 " "	Diarrh. infect.	Déshyd.	H = 45 mg			128
1,9							H=15 " "	Incon.	Déshyd.				
2	76,5	- 9	9,875	0,45			H=12,5 " "	"	"				
2,2						9	" " "	Bilan thérap.	" (6)	Perfus. + H = 50 mg	1	2,5	133
2,6	79	-11	10	0,45			H=20 Doca=2,5 Sel = 2 g						
2,8							" " "	Incon.	"				
2,10							" " "	"	"				
3,4							H=10 Doca R Sel = 3 g	"	"				
3,6	85	-12	13,3	0,55	3	9	" " "				3,6	7,5	140
3,7							" " "	Rhinophar.	"				
3,10							" " "	Incon.	"				
3,11							" " "	"	"				
4	96	- 9					" " "	Angine	"				
4,6							" " "	Incon.	"				
5	98	- 9	20	0,7	4	10	H=15 " "	U.I.V.	"	H=100mg IM	1	2,7	142,5
5,4	98	-10	18,6	0,7			H=15 De=0,5/2j 9α F= 100µ sel						

OBSERVATION N° 5 - C... Nicole Née le 9.12.1961 PN = 2780 - TN = 47 cm

Age	T	% T	P	SC	AO	TA	Traitement d'entretien	Déclenchement	Type d'incident	Traitement d'urgence	17CS	P.T.	Na
13 j	47		2350	0,17				Perte sel	Déshyd.	Perfusion	2,7	2,3	113
0,7							C=5 Do = 1 sel	Arrêt thérap.	Chute de poids				
1,8						Coll.	C=20 " "	Infect. aiguë	Convuls.	Perfus + H			
3,4							H=20 9 α F=75 μ sel	Infect. urinaire	Déshyd.	Perfus + H	2,85	5,5	
5,10	115	+ 3	16	0,75	5,6	9	H=20 9 α F=50 μ sel	Plastie OGE		H = 50	10	19,5	134
6							H=25 Do R=10 sel				1	0	
6,4						Coll.	" " "	Rougeole	ISA. Décès				

OBSERVATION N° 6 - P... Elisabeth Née le 16.11.1964 PN = 3650 g - TN = 52 cm

Age	T	% T	P	SC	AO	TA	Traitement d'entretien	Déclenchement	Type d'incident	Traitement d'urgence	17CS	P.T.	Na
0	52		3650	0,2		5		Perte sel	Déshyd.	Perfus + H	3,5	0,2	124
0,1						8	H=25 Do = 1 sel	Pneumopathie	"	H = 30 mg			
0,6	64	- 1	5800	0,3		10,5	H=15 Do=2,5 sel				0,1	0,1	133
1	70	- 4				9	H=12,5 Do R sel				0,2	-	
2	82	- 3	9800	0,45	1,4	8,5	" " "				0,8	0,1	
2,6	88,5	- 1	10750	0,5		9	H=10 Do R sel						
3,5						Coll	" " "	Diarrh. à 126 BG	Convuls. Décès				126

OBSERVATION N° 7 - D... Marcelle Née le 19.10.60 PN = 3300 g - TN = 49 cm

Age	T	% T	P	SC	AO	TA	Traitement d'entretien	Cause	Type d'incident	Traitement d'urgence	17CS	P.T.	Na
10 j	49,5		3300	0,2		6		Perte sel	Déshyd.	Perf.+H=15	3,5	0,5	
0,6	57,5	-11	6600	0,3		9	H=10 Do R sel					0,1	133
0,7	59		6400	0,3			" " "	Otite	Déshyd.	H = 20			
1	69	- 5	8750	0,4		12	H=15 " "						
1,6	76	- 4	10200	0,45			" " "	Rhino-pharing.	Déshyd.	H = 40	0,7	T	139
2	76,5	- 9	10100	0,45	1,9	8,5	" " "	Coqueluche	Déshyd.	H = 40		13,5	132
2,6	81,5	- 9	12500	0,5		10	" " "						
3	87	- 6	14200	0,55			" " "						
3,6	91,5	- 5	15400	0,6		9	" " "						
4,6	99,5	- 4	19100	0,7	5,4		" " "				3,5	7	
5	100,5	- 6	20300	0,7			H=20 " "					7,8	
5,6	105	- 4	22,5	0,75		9,5	D=0,5 " "				1	0,4	
6	105,5	- 6	23	0,8	7,1	11,5	" " "				0,5	0,5	
6,1	107,5	- 5	21,1	0,75		10	D=0,375 Do R "	Varicelle	Déshyd.	H = 80 puis 120			110
6,6	108,5	- 6	22,8	0,8	7,1	9	D=0,5 " "				0,9	0,7	
7	109	- 8	23,3	0,8	8		D=0,375 Do R "	Adénoïdectomie		H = 50	3	2	
7,6	110,5	- 9	25,5	0,85	8,6		" " "				2,6	5,2	
8	113	- 8	25,8	0,85	8,1	10,5	H=20 + D=0,375/2j Do R sel	Ictère	Douleurs abdomin.	Cyl = 30 mg			130
8,6	114,5	- 9	26,2	0,85			H=20 D=0,375/2j Do R sel				4,2	4	
9	116,5	-9,5	27,2	0,9	8,1		H=20 + D=0,5/2j 9α F=100μ sel				4	5	

OBSERVATION n° 8 - L... Sylvie Née le 8.5.1962 PN = 3500 g

Age	T	% T	P	SC	AO	TA	Traitement d'entretien	Cause	Type d'incident	Traitement d'urgence	17 CS	P.T.	Na
2,10	94	+ 2	14	0,6	5,6	10					12	22	
3,5	99,5	+ 4	15,1	0,6		9	D = 0,4				2	0,5	
4	100	0	15,4	0,65	6,6	7,5	D = 0,5				1	0,2	
4,9						Coll.	D = 0,25	Pneumopathie virale	Déshyd.	Perfus + H = 120 mg			125
5,6	107,5	- 2	17	0,7	7,6	8	C = 5				5,6	4,5	
6	110,5	- 1	19	0,75	7,10	10	"				4,5	3,8	
6,4							C = 5 et 7,5	Incon.	Vomist	H			
6,6	113	- 2	20,6	0,8	8	9,5	C = 7,5				3,5	1,2	
7	115	- 4	21,5	0,8		9,5	"				2	0,3	

OBSERVATION n° 10 - N... Dominique Née le 31.7.56

Age	T	% T	P	SC	AO	TA	Traitement d'entretien	Cause	Type d'incident	Traitement d'urgence	17 CS	P.T.	Na
8 j.								Perte de sel	Déshyd.	Perfusion + H			
7	117	- 1					H = 40				10,9	1,8	
9,4	122	- 6					H = 20 D = 1				13		
9,8	127	- 5	40	1,15	10,3	12	" "	Arrêt du traitt	Vomist	H = 100	3	1,5	120
10	127	- 5	42,5	1,2		9,5	H = 20						

OBSERVATION n° 11 - L... Lydie Née le 17.2.61

Age	T	% T	P	SC	AO	TA	Traitement d'entretien	Cause	Type d'incident	Traitement d'urgence	17CS	P.T.	Na
2,9	92,5	0	14,5	0,55	5	9					3	2,4	
3	94	- 1	13,5	0,55			D = 0,25				1,3	0,6	
3,6	96,5	- 1	14	0,55	6	10	"				1	1,3	
4	98	- 3	14,3	0,6	6,2		D = 0,50				0,2	T	
4,6	100	- 3	15	0,65			D = 0,25				0,4	T	
5	100	- 7	15,5	0,65	6,3		D = 0,133				0,4	0,5	
5,3	102	- 6	16,3	0,65		9	"						
5,6	104	- 6	16	0,65			H = 6,5				1,7	1,8	
5,11	107	- 5	17	0,7		10	H = 4	Infect. aiguë	Déshyd.	H = 80 mg			127
6,5	112	- 3	19,8	0,8	7,6		H = 5				3	5,5	
6,11	116	- 1	20,3	0,8			"				6	6	
7,5	119	- 1	22,2	0,85	8,6		H = 10				3,3	3,8	
8	123,8	0	23,8	0,9			" (4 jours sur 7)				0,6	0,1	

DISCUSSION

-:-

Les accidents évolutifs qu'ont présenté nos 11 malades, et que nous venons de résumer succintement, sont en fait très variables : variables dans leur gravité puisque nous avons signalé 3 décès (observations 2, 5 et 6) ; variables dans leur fréquence : en effet certaines de nos malades n'ont eu que un ou deux accidents, d'autres au contraire en ont eu un nombre appréciable (observation n°4 essentiellement).

La répartition globale est la suivante : 4 formes virilisantes pures parmi lesquelles nous avons eu 1 décès -(observation n°2) et 7 cas avec syndrome de perte de sel sur lesquels nous avons eu 2 décès.

A la suite de nos lectures et de l'étude de ces 11 observations, les problèmes suivants peuvent être soulevés :

1) chez quels types de malades peut-on craindre des accidents ?

2) existe-t-il des facteurs déclenchants ?

3) existe-t-il des particularités cliniques ou biologiques au cours de ces accidents ?

4) quel en est le traitement d'urgence et quelles peuvent en être les modalités de prévention ?

① L'apport de glucocorticoïdes, de minéralocorticoïdes, de sel permettent maintenant aux enfants atteints des formes avec perte de sel de survivre : CLEVELAND en 1962 (13) comparant le pronostic de ces formes avant et après l'apport de cortisone constate qu'avant l'ère de la cortisone, ses 4 cas diagnostiqués étaient morts, alors que depuis 1950 il n'a eu que 6 décès sur 34 cas.

Il est classique de dire que passés les premières semaines et les premiers mois, ces enfants sont guéris, tout en restant fragiles aux infections intercurrentes, aux interventions chirurgicales ainsi que l'avaient signalé ALLIBONE (1), BERGSTRAND (5), BIERICH (6), SHAEFFER (45).

Il en est de même pour des auteurs plus récents : ainsi ROSENTHAL (40) relève de nombreux accidents sévères (dont un décès) chez les malades ayant une forme avec perte de sel, à l'occasion d'infections diverses. Sur les 8 décès de CLEVELAND (13) 6 surviennent dans des formes avec perte de sel ; RAITI et NEWNS (35) rapportent 8 décès (dont deux avant tout traitement) sur 28 cas ; ROYER et RAPPAPORT (41) signalent sur 20 cas, 4 décès (dont deux avant traitement) et 4 cas où les accidents de perte de sel persistent longtemps. De même COLLIPP (15) rapporte 25 décès.

En ce qui nous concerne, nous avons 7 enfants avec syndrome de perte de sel ayant fait des accidents évolutifs et parmi eux deux décès

(obs. n°5 et 6) ; au total, nous avons dénombré 44 accidents de deshydratation. Il faut cependant signaler que l'un de nos malades (obs. n°4) a une forme particulièrement sévère : à elle seule, elle a fait plus de 20 accidents !

Que peut-on en conclure ?

Une fois passé l'accident initial, ces sujets bien évidemment restent fragiles et même tous peuvent un jour ou l'autre faire un accident sévère voire mortel ; nous reviendrons tout à l'heure sur l'attitude pratique qui en découle.

BONGIOVANNI et EBERLEIN (8) évoquent l'incapacité dans laquelle se trouvent ces malades d'augmenter leur sécrétion déjà faible (ou nulle) de cortisol.

BLIZZARD (7) pense que ces sujets sont incapables de garder le sodium en cas de restriction sodée ou de circonstances défavorables.

-:-

Beaucoup plus surprenante nous apparaît l'étude de la survenue d'accidents évolutifs dans les formes virilisantes pures.

RAPPAPORT dans sa thèse en 1960 (36), reprenant plusieurs études de la littérature, en retrouvait plusieurs cas : ainsi une décompensation brutale survenant à un âge avancé rapportée par JEUNE et coll.(24) ; ainsi le cas II de Julien MARIE et coll.(29) , le cas X de WILKINS (48) , les cas VI et VII de ETTELDORF et FLEISCHMAN (19) ; ainsi encore dans l'étude de GAUTIER (20).

ROSENTHAL (40) dans son enquête, parmi ses dix cas de forme virilisante pure, signale un accident sévère d'évolution favorable, et un décès.

CLEVELAND (13) partant de 52 cas de forme virilisante pure, n'a relevé qu'un décès de même que RAITI et NEWNS (35) ont eu 1 décès pour 29 cas.

Dans notre étude, qu'avons-nous constaté ?

Notre cas n°2 a été reconnu à l'âge de 14 ans 10 mois et le traitement mis en route à cette date ; 7 mois après elle décède à la suite d'une intervention chirurgicale et d'un mauvais concours de circonstances occasionnant un arrêt regrettable du traitement corticoïde.

Le cas n°3 (soeur de la précédente), est diagnostiqué à l'âge de 9 ans 2 mois ; elle fera

3 accidents caractérisés.

Pour le cas n°8, le diagnostic est relativement précoce (moins de 3 ans) ; depuis elle a fait 2 accidents.

Enfin, le cas n°11, diagnostiqué également avant 3 ans n'a fait qu'un accident évolutif.

Au total, nous avons relevé 6 accidents et 1 décès.

Donc même s'ils sont rares, dans les formes virilisantes pures, les accidents évolutifs existent. Certains auteurs dans leur description préfèrent distinguer des formes virilisantes pures sans accidents et des formes à diabète salin latent : forme virilisante pure s'accompagnant de troubles électrolytiques frustes qu'on peut mettre éventuellement en évidence par l'épreuve à l'ACTH ou par une restriction sodée et qui peuvent se révéler tôt ou tard.

En conclusion, nous n'insisterons pas sur la fréquence et la gravité des accidents dans les syndromes de perte de sel sur lesquels tous les auteurs sont d'accord ; par contre, nous voudrions mettre en exergue les accidents survenant dans les formes virilisantes pures. Leur fréquence est certes moindre que pour les formes avec perte de sel, elle n'en est quand même pas négligeable, leur gravité peut être la même : les décès sont possibles. En définitive cela nous amène à avancer que toute hyperplasie surrénale congénitale par déficit en 21 β hydroxylase quelle que soit sa forme peut faire des accidents évolutifs et que en conséquence l'attitude pratique sur laquelle nous reviendrons est la même.

② Un second problème qui nous semble intéressant est l'étude des facteurs déclenchants: leur connaissance peut permettre la mise en route d'un traitement préventif.

Tous les auteurs qui ont étudié les accidents évolutifs se sont tous penchés sur les facteurs déclenchants. Ainsi CLEVELAND (13) a étudié les dossiers des 7 décès (formes avec déficit de 21-hydroxylase) : le cas n°1 a présenté une infection respiratoire avec otite ; dans le cas n°2, c'est l'absence de traitement (meurt avant l'arrivée à l'hôpital) devant un stress sévère, on peut en rapprocher le cas n°4 où à la suite d'une mauvaise transmission on arrête pratiquement tout traitement devant une rhino-pharyngite ; le cas n°3 est plus obscur, la sténose trachéale sus-glottique est-elle seule en cause, y a-t-il eu infection ou surinfection ? il est difficile de le dire. Dans le cas n°5, on retrouve une pneumopathie confirmée radiologiquement ; une encéphalite semble être la cause du décès du cas n°8 ; enfin pour le cas n°6, on invoque une infection aiguë, inconnue.

RAITI et NEWNS (35) ont eu 9 décès dont 2 avant traitement donc en dehors de notre étude; il faut également éliminer un cas où les circonstances du décès sont inconnues. Nous retrouvons une infection aiguë des voies respiratoires, une gastro-entérite, une infection aiguë imprécise et un rhumatisme articulaire aigu avec péricardite, pleurésie dans la forme virilisante pure ; les deux derniers cas sont morts dans un tableau de convulsions.

ROYER et RAPPAPORT 41 qui n'ont pas poussé leur étude dans cette direction signalent comme causes de décès, une rougeole, une broncho-alvéolite.

COLLIPP (15) signale un accident sévère (collapsus) après adénoïdectomie et 25 décès dont il donne les causes :

- Deshydratations 9 cas
- Méningites et hémorragies cérébrales 3 cas
- Cardiopathies congenitales 5 cas
- Erythroblastose, cirrhose, convulsions, encéphalite, fistule trachéo-oesophagienne 1 cas chaque fois
- et septicémies 3 cas

Mais c'est surtout le travail de ROSENTHAL et coll.(40) qui doit retenir l'attention. Ces auteurs ont étudié les différents types de stress et ils ont considéré les stress infectieux (maladies contagieuses communes, infections respiratoires et infections variées) et les stress chirurgicaux à l'occasion d'interventions et à l'occasion d'explorations.

Voici les tableaux qui sont particulièrement parlants :

1) Maladies contagieuses communes :

	Total des cas	Perte de sel	Accidents	Décès
Rougeole	13	5	1	0
Rubéole	6	4	0	0
Varicelle	10	4	1	0
Exanthème subit	2	1	0	0
Oreillons	3	2	1	0

2) Infections respiratoires

	Total des cas	Perte de sel	Acci-dents	Décès
Pneumonie	11	7	2	0
Bronchite	6	5	2	1
Rhino-pharyngite	39	36	7	0
Otite	3	2	0	0

3) Infections diverses

	Nombre de cas	Perte de sel	Acci-dents	Décès
Ostéomyélite	1	1	1	0
Septicémie à proteus	1	1	1	0
Septicémie à aérobactéries	1	1	1	0
Encéphalite	1	1	1	1
Diarrhée	2	1	0	0
Pyélonéphrite	3	2	1	0
Abcès	1	1	0	0

4) Explorations chirurgicales

	Nombre de cas	Perte de sel	Accidents décès
Cystoscopie	14	7	0
Ventriculographie	1	1	0
Pneumo-encéphalo-graphie	1	0	0
Bronchoscopie	1	1	0

5) Interventions chirurgicales

	Nombre de cas	Perte de sel	Accidents décès
Plastie OGE	11	5	0
Laparotomie	3	2	0
Néphrostomie	1	1	0
Néphrectomie	1	1	0
Amgydalectomie	1	1	0
Surrénalectomie	2	1	0

De même si nous reprenons les diverses causes que nous avons pu mettre en évidence dans nos observations nous arrivons aux chiffres suivants :

Au total, nous avons dénombré 51 accidents sévères (dont 3 décès) et à l'origine de ces 51 accidents :

. Cause inconnue 12 fois

observation n°4 8 fois
" n°8 1 fois
" n°9 3 fois

. Maladies contagieuses communes 5 fois

Oreillons 1 fois (observation n°1)
Rougeole 2 fois (" n°5 et 9)
Coqueluche 1 fois (" n°7)
Varicelle 1 fois (" n°7)

. Infections des voies respiratoires 9 fois

Angine 3 fois (observation n°3 et 4)
Pneumopathie 3 fois (observations n°3, 6, 8)
Rhino-pharyngite 2 fois (observations n°4 et 7)
Otite 1 fois

. Infections diverses : 10 fois

Infections virales 4 fois (obs. n° 1, 5 et 11)
Hépatite virale 2 fois (observations 2 et 7)
Diarrhée infectieuse 3 fois (obs.n°4, 6, 9)
Infection urinaire 1 fois (obs. n°5).

. Enfin, il reste un accident à l'occasion d'une urographie intra-veineuse et surtout 14 accidents survenant à l'occasion d'une baisse voire d'un arrêt du traitement en vue de bilan, d'explorations endocrinologiques (observations 1, 4 surtout 5, 9 et 10).

Par ailleurs, la plupart de ces malades ont eu des interventions chirurgicales (adénoïdectomie, plastie des organes génitaux ...) qui grâce à une préparation soigneuse sur laquelle nous reviendrons se sont toujours passées sans incidents. Seule notre observation n°2 fait exception : en effet, par un fâcheux concours de circonstances (son médecin habituel était absent), pour des douleurs abdominales accompagnant un tableau fébrile, l'enfant est confiée à un chirurgien qui n'est pas mis au courant de l'hyperplasie surrénale ; l'intervention a lieu sans corticothérapie ; l'enfant décède le surlendemain en collapsus.

Au total, nous pouvons nous rendre compte que les facteurs déclenchants sont innombrables. Nous mettons de côté les problèmes chirurgicaux qui grâce à une bonne préparation ne posent pas de problème tout en étant intimement persuadé que sans précautions nous pouvons nous attendre aux pires catastrophes. A côté de cela, toutes les infections peuvent déclencher des accidents, les maladies infectieuses communes, les infections de toutes sortes (urinaire, digestive, pulmonaire ...), les infections aiguës dites virales également. Que cachent les causes inconnues ? Sont-ce des syndromes grip-

paux banaux, passant inaperçus ? Faut-il retenir une simple fatigue, en particulier un voyage, un effort physique, une émotion ... ?

Enfin, nous voudrions insister sur la relative fréquence des accidents survenant après baisse ou arrêt du traitement. En effet, pour plusieurs de nos malades, le traitement freinateur efficace ralentissait la croissance staturale ; partant donc de cette dose, on a essayé à maintes reprises de la baisser afin d'obtenir une croissance satisfaisante et bien souvent la différence est très faible (cas 1, 4,7). C'est dire la nécessité d'une surveillance et de réadaptation fréquente du traitement; c'est dire encore la nécessité d'éviter tout arrêt thérapeutique qui peut avoir les pires conséquences (cas n°2).

Evidemment, la fréquence et la gravité des accidents sont plus importantes dans les formes avec perte de sel : ces malades doivent être suivis encore plus sévèrement.

Il faut peut être pour conclure rappeler le rôle essentiel de la famille, des médecins traitants dans la poursuite rigoureuse du traitement. Nous y reviendrons.

-:-

③ La symptomatologie et les éléments biologiques du syndrome de perte de sel (décrits par FIBIGER, repris par le Professeur DEBRE) sont maintenant bien connus.

Nous voudrions maintenant nous pencher sur la symptomatologie des accidents évolutifs et essayer de voir s'il existe des particularités cliniques ou biologiques.

Cliniquement, à côté des accidents classiques à type d'insuffisance surrénale aiguë, il faut faire une place particulière aux petits troubles et insister sur la fréquence des crises convulsives.

Dans un nombre non négligeable de cas; nous nous sommes trouvés devant des accidents aigus d'insuffisance surrénale caractérisés par des troubles digestifs majeurs (anorexie totale, vomissements incoercibles, douleurs abdominales) entraînant assez rapidement une perte de poids nette et un état de deshydratation ; ces troubles digestifs sont bien souvent accompagnés de troubles de la conscience, d'une hypotention artérielle et parfois d'un véritable collapsus, ailleurs de convulsions sur lesquelles nous reviendrons.

Ainsi notre cas n°1, à l'âge de 4 ans fait, à l'occasion d'une infection virale, un état de mal épileptique.

Dans l'observation n°2, l'insuffisance surrénale aiguë secondaire à une hépatite virale a eu une issue fatale par ignorance.

Notre malade n°3 a fait trois fois des accidents aigus.

Notre cas n°4 sur ses 22 accidents dénombrés n'a présenté que deux fois des accidents sévères avec deshydratation ou collapsus.

Dans l'observation n°5, l'enfant a présenté par deux fois un accident sévère.

Notre malade n°7 a fait un accident sévère à l'occasion d'une varicelle ce qui est très intéressant quand on se rappelle les discussions soulevées à propos de l'attitude à avoir devant une varicelle survenant au cours d'une corticothérapie prolongée.

Nos malades 8 et 11 ont également présenté l'une et l'autre un accident de deshydratation sévère.

Ces formes répondent en général très bien au traitement d'urgence bien conduit sur les modalités duquel nous reviendrons tout à l'heure ; notre malade n°2 en est une preuve malheureuse.

Il en va tout autrement de formes suraiguës, heureusement exceptionnelles caractérisées par un collapsus, un décès brutal : notre malade n°5 faisait une rougeole tout à fait caractéristique quand brusquement au 3e jour elle a présenté un collapsus et est décédée avant tout traitement ; en effet ces formes sont bien souvent au-dessus de toute thérapeutique.

A côté de ces accidents aigus et suraigus, il faut faire une place toute particulière aux ac-

cidents mineurs. La prédominance des troubles digestifs est nette : anorexie progressive, quelques vomissements, une diarrhée, des douleurs abdominales (obs. n°1, 6, 7, 10) ; l'asthénie est habituelle de même qu'une discrète hypotension. Enfin, parfois, on doit avoir l'attention attirée par des petits troubles discrets mais évocateurs : modification du comportement avec hypotonie, asthénie, abattement; troubles du caractères avec irritabilité, instabilité ; stagnation de la courbe pondérale chez les plus petits. Notre cas n°4 en est un exemple frappant à tel point que toute modification dans ses habitudes nous faisait craindre l'apparition d'un accident et entreprendre immédiatement un traitement préventif.

En effet, si on ne traitait pas ces formes que se passerait-il? L'évolution se ferait vers l'aggravation progressive : les troubles digestifs apparaîtraient, s'intensifieraient accompagnés de deshydratation, de collapsus et la mort pourrait être le terme ultime c'est dire tout l'intérêt que l'on doit attacher à la présence des petits troubles dont nous venons de parler.

Enfin nous voudrions insister sur une symptomatologie bien connue, assez fréquente : c'est l'existence de convulsions.

CLEVELAND (13) dans son étude de 1962 insiste sur la fréquence des convulsions et des troubles profonds du système nerveux central dans les accidents évolutifs : ainsi son cas n°1, à l'occasion d'une otite fait un collapsus, des convulsions et un coma ; le cas n°2 fait également, dans un tableau fébrile, des convulsions et décède avant l'arrivée à l'hôpital ; son malade n°5 est hospitalisé à l'occasion d'une pneumopathie, un traitement à base de Desoxy-cortico-

stérone, de 9 α chloro-hydrocortisone et de sel est institué ; les jours suivants, on constate une augmentation franche du sodium sanguin (200 puis 224 mEq/l) : des convulsions apparaissent et l'enfant décède ; enfin, la malade n°8 fait une infection aiguë avec coma, troubles neurologiques divers (mouvements athétosiques, Babinski bilatéral), troubles respiratoires ; malgré le traitement l'enfant meurt une semaine plus tard.

De même RAITI et NEWNS (35) ont deux cas de décès avec convulsions.

Parmi nos observations, nous avons eu nous aussi plusieurs cas de convulsions : la malade de l'observation n°1, en nov. 1965, à l'occasion d'une infection virale fait un état de mal convulsif ; notre malade n°5 à l'occasion d'une infection urinaire fait un épisode de deshydratation particulièrement sévère ; 48 h après, elle fait un état de mal convulsif avec hémiplégie ; enfin notre malade n°6 fait une diarrhée à colibacille 126 B 6 et décède dans un tableau convulsif.

A quoi peut-on attribuer cette symptomatologie ?

CLEVELAND et RAITI évoquent la possibilité de convulsions hypernatrémiques résultant soit d'un apport excessif de chlorure de sodium avec la 9 α chloro-hydrocortisone dont on connaît la puissante action de rétention sodée, soit d'une rétention chez des malades au métabolisme hydro-sodé particulièrement troublé.

On peut également rappeler les conclusions de WALSH (46) faites dans le cadre de la maladie d'Addison : il évoque la possibilité de thromboses secondaires à une deshydratation sévère et prolongée. CLEVELAND n'a retrouvé chez

ses malades aucune thrombose cérébrale. En fait, les troubles hydro-électrolytiques (hyperhydratation cellulaire) secondaires à l'insuffisance en cortisol sont probablement le facteur principal.

Biologiquement, par ailleurs, quelles sont les constatations habituelles ?

CLEVELAND (13) dans son étude a relevé presque toujours les chiffres de la natrémie et de la kaliémie ; ces chiffres sont très variables. Ainsi ils sont subnormaux (135 mEq/l) dans les cas 1 et 8 ; souvent ils sont au-dessus de la normale (146 - 148 mEq/l) cas 3 et 4 et même anormalement élevé dans le cas 5 (200-224 mEq/l) ; quant au cas 6, CLEVELAND fait à juste titre remarquer que le chiffre de 144 mEq/l trouvé initialement a certainement augmenté avec l'apport d'hydrocortisone et la perfusion salée. En définitive, on ne trouve qu'une fois une natrémie basse (118 mEq/l), obtenue lors d'une épreuve de restriction sodée dans le cas n°2, sans qu'apparaisse d'ailleurs le moindre trouble.

Si nous relevons, dans nos observations, les chiffres de la natrémie, nous avons également des chiffres très variables, le plus souvent normaux ou subnormaux (entre 130 et 140 mEq/l) plus rarement bas, inférieurs à 130 mEq/l. C'est donc une première constatation à noter : l'absence de parallélisme net entre la gravité du syndrome clinique et les chiffres de natrémie trouvés.

Par ailleurs, dans l'ensemble, les valeurs notées à l'occasion des accidents aigus nous semblent relativement constants chez un même malade : 124 mEq/l pour le cas n°1 ; environ 130 mEq/l chez la malade n°7 ; chez cette mala-

de, les 110 mEq/l trouvés correspondent à un accident évolutif particulièrement sévère où les doses d'hydrocortisone intra-veineuse déjà fortes le premier jour ont dû être augmentées les jours suivants ; le cas n°4 est particulièrement intéressant car les chiffres de natrémie constatés sont pratiquement normaux alors qu'il s'agit de la malade ayant fait le plus d'accidents évolutifs.

Doit-on penser qu'il existe en quelque sorte un seuil de la natrémie pratiquement constant pour chaque malade et variable avec chaque malade, seuil en-dessous duquel vont apparaître des signes cliniques d'insuffisance surrénale aiguë ? La valeur de ce seuil pourrait être tantôt voisine de la normale ou au contraire plus basse ce qui rendrait compte de notre première constatation d'absence de parallélisme net entre la clinique et la biologie.

-:-

④ Toutes ces questions que nous venons d'évoquer débouchent sur un problème pratique essentiel : le traitement d'urgence et l'existence d'éventuelles possibilités de prévention de ces accidents. Nous ne reviendrons pas sur les modalités du traitement de fond de l'hyperplasie surrénale congénitale ni sur la nécessité de suivre régulièrement ce traitement, ce que nous voudrions c'est d'une part reprendre un ou deux points du traitement d'urgence, d'autre part envisager un traitement préventif.

Les accidents aigus, survenant dans l'évolution des hyperplasies surrénales congénitales requièrent un traitement urgent : le nombre de décès est là pour confirmer cette notion. Les différents travaux que nous avons parcourus sont tout à fait d'accord sur ce point : ROSENTHAL (40) dans son étude sur les différents types de stress insiste en conclusion sur la nécessité d'un traitement adéquat associant une perfusion salée, un apport de cortisone ou d'hydrocortisone.

CLEVELAND (13), dans la présentation de ses cas de décès, donne le détail des traitements d'urgence (en dehors des cas 2 et 4 qui pour des raisons déjà signalées n'ont reçu aucun traitement) :

. cortisone 100 mg pour le cas 1
. perfusion et 40 mg d'hydrocortisone pour le cas 3
. perfusion et 150 mg d'hydrocortisone cas 6
. perfusion et 50 mg d'hydrocortisone cas 8.

(rappelons que le cas 5 pose essentiellement le problème d'une rétention sodée et que le cas 7 est une forme par déficit en 11 β hydroxylase).

On peut donc remarquer que les fortes doses de glucocorticoïdes, les perfusions salées ne suffisent pas toujours à éviter l'évolution fatale.

Dans nos observations, nous avons trois enfants décédés (cas 2, 5 et 6) dont une (le cas 5) a présenté un accident suraigu et un décès brutal au cours d'une rougeole. Que penser des deux autres cas décédés malgré un apport important d'hydrocortisone (100 mg chaque fois) ? Tout d'abord, notre malade n°2, si elle a bien reçu 100 mg d'hydrocortisone, les a reçus trop tardivement et l'évolution s'est faite malgré cela, inexorablement vers la mort : premier corollaire, le traitement même parfait doit être aussi précoce que possible.

Si nous détaillons un peu l'observation n°6, nous voyons que l'enfant a reçu tout d'abord pendant 3 jours une perfusion contenant du sel (3 g) et de l'hydrocortisone, 50 mg par jour ; ce traitement n'a pas empêché l'évolution défavorable et ce malgré 100 mg d'hydrocortisone en dernière extrémité. La dose de 50 mg quotidiens n'était peut-être pas suffisante mais un point important nous paraît être l'apport d'hydrocortisone immédiat. Ainsi plusieurs fois (obs. n°4, 7, 8, 10), la dose importante d'hydrocortisone est fractionnée en deux : une moitié est donnée de façon à pouvoir être utilisée très rapidement, l'autre moitié étant donné par l'intermédiaire de la perfusion. Donc deuxième point important du traitement, ce qui compte surtout c'est la dose d'hydrocortisone apportée rapidement.

En ce qui concerne les autres accidents de nos observations, nous pouvons constater, en reprenant l'ordre chronologique de l'ensemble des accidents, un certain progrès dans l'attitude thérapeutique, ceci étant valable essentiellement pour les cas suivis depuis longtemps. Initialement (1961 pour les cas 1 et 7) lors d'un accident, à la perfusion était ajoutée une dose d'hydrocortisone double du traitement de base (20 mg au lieu des 10 mg habituels). Puis bientôt les doses ont été augmentées et depuis 1966, la grande majorité des accidents aigus que nous avons rapportés ont entraîné un apport de 100 mg d'hydrocortisone et il semble bien que cette attitude soit tout à fait justifiée par la nécessité d'une amélioration rapide. Donc troisième point, ne pas hésiter à donner des doses fortes environ 10 à 20 mg par kg.

Enfin, nous ne ferons que rappeler que seules la cortisone et l'hydrocortisone permettent de traiter ces accidents, à l'exclusion des autres corticoïdes de synthèse.

En fait, tout le monde est d'accord sur l'urgence de ce traitement et sur les moyens à utiliser.

Le côté le plus intéressant du traitement est certainement d'essayer de prévenir la survenue de tels accidents. ROSENTHAL (40) en conclusion de son étude sur les types de stress insistait sur l'éducation de la famille, du médecin traitant afin qu'ils n'hésitent pas à augmenter les doses thérapeutiques ; ces mêmes conseils sont repris par CLEVELAND alors que ROYER et RAPPAPORT parlent de doubler voire de tripler les doses. COLLIPP conseille également de doubler les doses en cas de stress, en prévision d'interventions chirurgicales et ceci quelle que soit la forme de la maladie.

Nos observations montrent quelques exemples de traitement préventif suffisant, empêchant tout incident lors d'une pneumopathie avec 20 mg d'hydrocortisone (traitement habituel 10 mg - cas n°1), de rhino-pharyngite (cas 4, 7 et 10), d'angines (cas 7) ; en général, une dose double a suffi. Par ailleurs, ces malades ont subi des interventions chirurgicales sans incidents (adénoïdectomie, plastie des organes génitaux externes) ; les doses préventives ont été très variables de 40, 50 mg à 100 et même 200 mg d'hydrocortisone. Evidemment le stress chirurgical en général survient à une date prévue ce qui permet une préparation du patient. On conseille d'administrer les doses fortes du traitement 2 à 3 jours avant la date de l'intervention et de les poursuivre les 2 à 3 jours qui suivent puis de revenir progressivement au traitement de fond. Cette attitude est plus difficile à suivre lors d'un stress infectieux survenant à l'improviste alors que tout allait bien et c'est là où prennent toute leur importance les petits symptômes frustes, inapparents qui marquent parfois le début d'une maladie : asthénie, anorexie, abattement, apathie ... l'observation des parents est irremplaçable.

Les doses données sont éminement variables. En général, tous nos cas ont reçu préventivement une dose double de leur traitement de fond. Seul notre cas n°4 a reçu pour sa plastie des organes génitaux une dose très forte (200 mg) d'hydrocortisone mais il s'agissait d'une malade particulièrement fragile faisant des accidents aigus à répétition pour des stress peu importants. Là encore, il semble qu'il ne faille pas hésiter à donner préventivement des doses fortes d'hydrocortisone en se basant cependant sur l'intensité de la maladie, sur la fréquence des accidents.

CONCLUSIONS

-:-

Les accidents aigus, évolutifs de l'hyperplasie surrénale congénitale se voient essentiellement dans la forme avec déficit en 21 hydroxylase. Ils peuvent apparaître et revêtir la même gravité quelle que soit l'intensité du blocage, c'est-à-dire aussi bien dans les formes virilisantes pures que dans les formes avec syndrome de perte de sel, mais sont toutefois beaucoup plus fréquentes dans ces dernières.

La recherche d'une cause déclenchante est intéressante dans la perspective d'un traitement préventif ; n'importe quel stress, si minime soit-il, peut déclencher un accident; d'où l'intérêt particulier des vaccinations préventives. Toutefois les accidents peuvent se produire en l'absence de tout facteur déclenchant.

Cliniquement, les accidents aigus sévères sont ceux de la grande insuffisance surrénale: déshydratation, collapsus, troubles de la conscience, convulsions fréquentes. Rarement il s'agit d'accidents suraigus. Mais il est important de dépister les troubles mineurs : malaises, fatigue anormale, modifications du caractère, annonciateurs des grands accidents. L'expérience des parents est à cet égard irremplaçable.

Sur le plan biologique, les modifications de la natrémie ont une grande valeur. Le sodium plasmatique lors des accidents aigus nous a paru avoir toujours le même taux chez le même malade, suggérant l'idée d'un "seuil" critique.

Le traitement d'urgence est une nécessité absolue ; il doit apporter une perfusion de liquides et du chlorure de sodium, des minéralocorticoïdes et des gluco-corticoïdes ; au sujet de ceux-ci il faut rappeler quelques principes :

1°) Seules la cortisone et l'hydrocortisone permettent de traiter et même de prévenir ces accidents, à l'exclusion des autres corticoïdes de synthèse.

2°) Le traitement doit être mis en route aussi précocement que possible.

3°) Il ne faut pas hésiter à donner des doses très fortes d'hydrocortisone :
au moins 10 à 20 milligrammes par kilo et par jour, et sans doute davantage dans les accidents sévères.

4°) Le mieux est de donner la dose d'hydrocortisone à la fois par voie intra-musculaire et par voie intra-veineuse afin qu'une partie de la dose soit apportée de façon massive dès le début des troubles, mais qu'aussi l'apport soit régulier.

Une prévention adaptée doit être le premier souci. Prévention en général facile à instituer en cas d'intervention chirurgicale prévue à l'avance, plus difficile en cas de stress imprévu (infectieux ou traumatique par exemple). De petits signes prémonitoires, banaux en eux-

mêmes, prennent une grande importance chez de tels malades. A cet égard, l'information des parents, des médecins traitants doit être très minutieuse.

Le principe d'une prévention efficace est l'augmentation franche de la corticothérapie: doubler la dose est un minimum, des doses très fortes seront parfois nécessaires, proportionnées à l'intensité de la maladie, à la fréquence des accidents et à leur gravité.

Le pronostic des accidents aigus reste sérieux. Un enfant, même bien équilibré avec un traitement d'entretien correct, peut présenter un accident suraigu brutal (convulsions, coma métabolique, deshydratation massive) parfois rapidement mortel avant tout traitement.

Le traitement de fond des formes avec perte de sel associe des gluco-corticoïdes, des minéralo-corticoïdes et du chlorure de sodium. En ce qui concerne les gluco-corticoïdes, l'apport doit subvenir aux besoins en cortisol de l'organisme, freiner la sécrétion d'ACTH et donc la formation d'androgènes et enfin permettre une croissance normale. Un tel équilibre n'est pas toujours facile à réaliser.

L'hydrocortisone, la prednisone, la dexaméthasone ont été tour à tour préconisées ; on a également proposé le fractionnement des doses, ou au contraire la prise unique vespérale afin de s'adapter au cycle nycthéméral. Aucune solution n'est parfaite.

Dans la plupart des cas il semble que l'hydrocortisone, à la dose de 30 milligrammes par m2 doive permettre une freination suffisante en même temps qu'une croissance normale. Mais il n'en est pas toujours ainsi ; une dose inférieure est parfois justifiée par le ralentisse-

ment de la croissance ; elle peut alors s'avérer insuffisante pour freiner l'élimination urinaire des 17-cétostéroïdes et de la prégnane-triol et accroître le risque d'accidents. Aussi, en cas d'accidents à répétition, il faut savoir mettre au second plan le pronostic statural et donner priorité à la sécurité.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : A. ROSSIER

Vu :
Le Doyen honoraire,
Administrateur Provisoire
de la Faculté de Médecine
Signé : G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Robert MALLET

BIBLIOGRAPHIE

-:-

1 - ALLIBONE E.C., BAAR H.S., CANT W.H.
The interenal syndrome in childhood.
Arch. Dis. Child. 1947 22-210.

2 - BARTTER F.C., ALBRIGHT F., FORBES A.P., LEAF A., DEMPSEY E., CARROLL E.
The effects of adreno corticotropic hormone and cortisone in the adrenogenital syndrome associated with congenital adrenal hyperplasia : an attempt to explain and correct its disordered hormonal pattern.
J. Clin. Invest. 1951, 30.237.

3 - BERDUGO S.
La croissance des hyperplasies surrénales congénitales. Effet du traitement par les corticoïdes.
Thèse Paris Faculté de Médecine 1966.

4 - BERGSTRAND C.G.
Growth in congenital adrenal hyperplasia.
Acta Paediatrica Scandinavica, 1966, 55, n°5, 463.

5 - BERGSTRAND C.G.
The adrenogenital syndrome in children
A clinical and steroïd metabolic study.
Acta Endocrinologica 1954, 15, 3, 210.

6 - BIERICH, Jurgen R.
Das adrenogenitale syndrom im Kindesalter. Ergebnisse der inneren Medizin und Kinder heil-kunde. Berlin Springer Verlag 1958, 510.

7 - BLIZZARD R.M., LIDDLE G.W., MIGEON C.J., and WILKINS L.
Aldosterone excretion in virilizing adrenal hyperplasia.
J. Clin. Invest. 1959, 38, n°8, 1442.

8 - BONGIOVANNI A.M., EBERLEIN W.R.
Defective steroïdal biogenesis in congenital adrenal hyperplasia.
Pediatrics 1958, 21, 661.

9 - BRICAIRE H., LEPRAT J., LUTON J.P.
Aspects cliniques des troubles enzymatiques congénitaux de la cortico-surrénale.
Rapports de la 8e réunion des Endocrinologistes de langue française.
Masson Paris 1965.

10 - BRYAN G.T., KLIMAN B., BARTTER F.C.
Impaired aldosterone production in salt losing congenital adrenal hyperplasia.
J. Clin. Invest. 1965, 44.957.

11 - CARA J., GARDNER L.I.
Two new subveriants of virilizing adrenal hyperplasia.
J. Pediat. 1960, 57, n°3, 461.

12 - CHILDS B., GRUMBACH M.M., Van WYCK J.J.
Virilizing adrenal hyperplasia ; a genetic and hormonal study.
J. Clin. Invest. 1956. 35. 213.

13 - CLEVELAND W.W., GREEN O.C., WILKINS L.
Deaths in congenital adrenal hyperplasia.
Pediatrics 1962. 29.1.3.

14 - COIGNET J.
Syndrome de Debré Fibiger.
Marseille Médical 1967. 104.5.437.

15 - COLLIPP P.J., IRANI N.G., PLACHTE F.
Congenital anomalies and congenital adrenal hyperplasia.
Calif. Med. 1966, 104 - 278.

16 - CRIGLER J.F. Jr., SILVERMAN S.H., WILKINS L.
Further studies on the treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone.
Pediatrics 1952. 10. 397.

17 - DEGENHART H.J., VISSER H.K.A., WILMINK R., CROUGHS W.
Aldosterone and cortical secretion rates in infants and children with congenital adrenal hyperplasia suggesting different 21.hydroxytation defects in salt losers and non salt losers.
Acta endoc. (Kbh) 1965 48 587.

18 - DORFMAN R.I.
Adreno cortical steroïds in humans metabolism and generalizations.
Ciba Foundation Colloquia endocrinology 1955. 8. 117.

19 - ETTELDROF J.N., MISSIRLIU C., FLEISCHMANN W.
Adrenogenital syndrome due to congenital virilizing adrenal hyperplasia.
The journal of Pediatrics 1958.53.389.

20 - GAUTIER A.
Le syndrome adréno-génital. A propos de quatre observations.
Annales Paediatrici 1956. 187.181.

21 - GREEN O.C., MIGEON C.J., WILKINS L.
Urinary steroïds in the hypertensive form of congenital adrenal hyperplasia.
J. Clin. Endocr. 1960. 20. 929.

22 - HUBBLE D.
Retardation of skeletal maturation and linear growth in the treatment of the simple form of congenital adrenal hyperplasia.
Australian Paediatric J. 1965.1.84.

23 - JACOBS D.R., Van der POLL J.,GABRILOVE J.L SOFFER L.J.
17 α hydroxyprogesterone - a salt losing steroïd relation to congenital adrenal hyperplasia.
J. Clin. Endocr. 1961, 21, 909.

24 - JEUNE M., CHARRAT A., VERNEY R.
Hyperplasie surrénale à manifestations tardives chez un garçon de 3 ans.
Pédiatrie Lyon 1956. 11.462.

25 - JOB J.Cl.
Les urgences endocrinologiques chez le nouveau-né et le nourrisson.
in les urgences en Pédiatrie, Doin ed. Paris 2e, 1969 - 183.

26 - KOWARSKI A., FINKELSTEIN J.W.,SPAULDING JS, HOLMAN G., and MIGEON C.J.
Taux de sécrétion de l'aldostérone dans l'hyperplasie surrénale congénitale. Discussion des théories pathogéniques du syndrome de perte de sel.
J.Clin. Invest. 1965. 44. 1505.

27 - LAMY M., ROYER P., FREZAL J., REY J.
Les troubles de l'hormono synthèse surrénalienne.
in Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant.
Masson 1968, 314.

28 - LANDAU R.L., LUGIBIHL K.
The catabolic and natriuretic effects of progesterone in man.
Recent Progr. Hormone Res. 1961, 17, 249.

29 - MARIE J., BRICAIRE H., SALET J., BUISINE A., HEBERT S., WATCHI J.
Forme familiale de dysfonctionnement surrénal congénital. Syndrome d'insuffisance minéralo-corticoïde avec pseudo-hermaphrodisme féminin chez un nourrisson;macrogénitosomie précoce chez son frère.
Sem. des Hôp. 1957. 33. 1581.

30 - MATTOX V.R., HAYLES A.B., SALASSA R.M., DION F.R.
Urinary steroïd patteras and loss of salt in congenital adrenal hyperplasia.
J. Clin. Endocr. 1964. 24. 6. 517.

31 - MIGEON C.J., BAULIEU E.E.
Hyperplasie congénitale des surrénales. Etude biologique.
Rapports de la 8e réunion des Endocrinologistes de langue française.
Masson et Cie 1965.

32 - PAUL A.
L'hyperplasie surrénale congénitale.
Thèse Nancy Faculté de Médecine 1957.

33 - PRADER A., ANDERS GJPA, HABICH H.
Zur genetik des kongenitalen adrenogenitalen syndrom (virilisierende Nebennieren hyperplasie).
Helv. Paediat. Acta 1962. 17. 271.

34 - PRADER A.
Der genitalbefund beim pseudo hermaphrodismus feminus des Kongenitalen adrenogenitalen syndrome.
Helv. Paediat. Acta 1954. 9. 231.

35 - RAITI S., NEWNS G.H.
Congenital adrenal hyperplasia.
Arch. Dis. Chil. 1964. 39. 324.

36 - RAPPAPORT R.
Contribution à l'étude du syndrome de perte de sel au cours des hyperplasies surrénales congénitales virilisantes.
Thèse Paris Faculté de Médecine 1960.

37 - RAPPAPORT R.
Physiopathologie du syndrome de perte de sel au cours de l'hyperplasie surrénale congénitale liée à un défaut de 21.hydroxylation.
Semaine des Hôpitaux de Paris. Annales de Pédiatrie, 1965. 41.50/12.2927/807.

38 - RAPPAPORT R., CORNU G.
La croissance staturale au cours de l'hyperplasie surrénale congénitale virilisante traitée par l'hydrocortisone.
in Journées Parisiennes de Pédiatrie, Flammarion, Paris 1968. 67.

39 - ROLF P., ZURBRUGG M.D.
Congenital adrenal hyperplasie -
in Endocrine and Genetic Diseases of Childhood (GARDNER).
Saunders 1969. 407.

40 - ROSENTHAL I.M., GELLMAN V., HYDE J.S., BRONSTEIN I.P.
The effect of stress on patients with congenital virilizing adrenocortical hyperplasia.
Pediatrics 1965. 20.4.598.

41 - ROYER P., RAPPAPORT R.
Les hyperplasies congénitales virilisantes des surrénales.
XXXVe Congrès Français de Médecine
Masson 1965.17.

42 - SALET J., PEAN G.
Hyperplasie surrénale congénitale.
in Glandes surrénales. Encyclopédie Médico-chirurgicale 6.4107 A 10.3.

43 - SAS M.
Schwangerschaft une geburst bei einer patientin mit adrenogenitalen syndrome.
Gynaecologia 1962. 153. 3. 177.

44 - SERINGE Ph., ALLANEAU CL.
Les aspects multiples des déficits enzymatiques congénitaux de la surrénale.
in Bulletin et mémoire de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1969, 120. 8.9. 507.

45 - SHAEFFER R., SOUCHON F.
Adreno génitales salzver lost syndrom bericht über 7 eigene Fäalle.
Archiv. für Kinderheilkunde 1958.158.17.

46 - WALSH F.B.
Papilledema associated with increased intracranial pressure in Addison's disease.
Arch. Ophtal. 1952. 47. 86.

47 - WILKINS L.
Virilizing adrenal hyperplasia.
in The Diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence.
Thomas (Publ.) Springfield III. 1966, p.401.

48 - WILKINS L., BONGIOVANNI A.M., CLAYTON G.W., GRUMBACH M.M., Van WIK J.J.
Virilizing adrenal hyperplasia : its treatment with cortisone and the nature of the steroïd abnormalities.
Ciba Found. Colloq. Endocr. 1955.8.460.

49 - WILKINS L., GARDNER L.I., CRIGLER J.F.jr. SILVERMAN S.H., and MIGEON C.J.
Further studies on the treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone.
J. Clin. Endocr. 1952. 12.1015.

50 - WILKINS L., LEWIS R.A., KLEIN R.
Suppression of androgen secretion in congenital adrenal hyperplasia.
Amer. J. dis. Child. 1950. 80. 883.

-:-